

EN MÉDECINE

le Jeudi 26 janvier 1899, à 1 heure

PAR

ALFRED CAVASSE

Interne des Hôpitaux

né au Cannet (Alpes-Maritimes) le 2 décembre 1868

SUR LA COQUELUCHE



Président : M. PROUST.

Juges : MM. { POUCHET, professeur.
 { THOINOT, LANGLOIS, agrégés

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
différentes parties de l'enseignement médical.*



PARIS

P. DELMAR, 3, rue Clotaire, 3.

1899



177

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 26 janvier 1899, à 1 heure

PAR

ALFRED CAVASSE

Interne des Hôpitaux

Né au Cannet (Alpes-Maritimes) le 2 décembre 1868

SUR LA COQUELUCHE

Président : M. PROUST.

Juges : MM. { POUCHET, professeur.
 { THOINOT, LANGLOIS, agrégés.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
différentes parties de l'enseignement médical.*



PARIS

P. DELMAR, 3, rue Clotaire, 3.

1899

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL.
Professeurs.	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.	DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale	TERRIER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale.	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée	N.
Clinique médicale.	CHANTEMESSE.
Maladie des enfants.	DIEULAFOY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	POTAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JACCOUD.
Clinique des maladies du système nerveux	HAYEM.
Clinique chirurgicale.	GRANCHER.
Clinique des malad. des voies urinaires	JOFFROY.
Clinique ophtalmologique.	FOURNIER.
Clinique d'accouchement	RAYMOND.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUD.
	BERGER.
	GUYON.
	PANAS.
	BUDIN.
	PINARD.

Agrégés en exercice.

MM. ACHARD	MM. GAUCHER	MM. MARFAN	MM. TEISSIER
ALBARRAN	GILBERT	MARIE	THIERY
ANDRÉ	GILLE DE LA TOURETTE	MAUCLAIRE	THIROLOIX
BAR	HARTMANN	MENETRIER	THOINOT
BONNAIRE	HEIM	NELATON	TUFFIER
BROCA	LANGLOIS	MÉRY	VARNIER.
CHARRIN.	LAUNOIS	NETTER	VAQUEZ
CHASSEVANT	LEGUEU	RÉMY	WALTHER
DELBET.	LEJARS	RICARD	WEISS
DUPRÉ.	LETULLE	ROGER	WIDAL
FAURE.		SEBILEAU	WURTZ

Secrétaire de la Faculté : M. le Docteur Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1793, l'Ecole a arrêté que les opinions énoncées dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



J'offre cette thèse à la mémoire de mon père.

Son souvenir m'a toujours été d'un cher et haut exemple.

L'amitié qu'avaient pour lui ceux qui sont aujourd'hui des Maîtres, ils l'ont reportée sur moi. Je garde une profonde reconnaissance et une profonde affection à M. le Professeur Marey dont j'éprouve toujours la haute amitié ; à M. le Professeur Guyon, à M. le Professeur Brouardel, à M. le Professeur Panas, qui m'ont accueilli, pour mon père, en termes qui m'ont ému.

Mes Maîtres les plus proches furent ceux de mon Internat. Si je n'ai pu profiter de l'enseignement spécial de M. Lermoyez, j'ai connu son esprit si ouvert à toutes les choses de la Médecine. M. le Professeur Proust m'a accordé, avec une confiante libéralité, les richesses de son beau service de l'Hôtel-Dieu — et il veut bien s'en souvenir en me faisant l'honneur d'accepter aujourd'hui la présidence de cette thèse. M. Chauffard, vers qui m'attiraient des travaux si parfaitement didactiques, est resté pour moi le plus enseignant des Maîtres, celui qui dirige non seulement telle recherche

précise, mais la discipline d'un esprit. M. Netter m'a montré une rare sagacité clinique, unie à la plus merveilleuse connaissance des idées médicales du monde entier.

Et je dois encore à tous mes Maîtres des hôpitaux, à M. Lancereaux si passionnément médecin, à M. Hallopeau qui fit à son ancien externe le grand honneur de le choisir pour collaborateur, à M. Thoinot dont j'ai éprouvé plus d'une fois l'amicale bienveillance, à M. Lesage qui a bien voulu me prendre près de lui à l'Institut Pasteur — que M. Roux reçoive ma gratitude de m'y avoir accueilli — à MM. Mathieu, Josias, Cettinger, Legendre, Bourcy, Lebreton, Darier, Giraudeau, Toupet, Souques.

J'offre à tous mes Maîtres ma reconnaissance et mon respect.



I

Il n'est pas nécessaire, pour réputer microbienne une maladie, que le microbe pathogène de cette maladie soit isolé et spécifié. Les allures cliniques de l'infection suffisent déjà à établir la nature animée de son contagé, la découverte du microbe venant ensuite faire la preuve. Par exemple, tout le monde a gardé la mémoire de ces grandes discussions à l'Académie de Médecine, où Villemin établissait la nature parasitaire de la tuberculose par la seule rigueur intuitive de son observation clinique, et quinze ans avant la découverte de R. Koch.

Bien plus encore pour la coqueluche. Dès que les médecins ont eu connaissance de la nature animée de certains contagés, dès même qu'ils l'ont soupçonnée pour ainsi dire, la coqueluche a été pour tous une maladie de cause animée, parce qu'elle est épidémique et parce qu'elle est contagieuse. Quels que soient les termes dont les premiers chroniqueurs nomment la coqueluche, la notion d'épidémicité est, dès l'abord, très nette à leurs yeux :

« A donc regnoit *par toutes les parties du royaume*, une maladie *générale*... et se nommait icelle la coqueluche »(1).

« Un étrange rhume, qu'on nomma la coqueluche, tourmenta *toutes sortes de personnes durant les mois de fé-*

(1) Chronique de Monstrelet, 1453.

• *vrier et mars* » (1). « Je ne puis laisser en arrière une maladie qui régna *trois mois de cette année-là*, nommée la coqueluche » (2).

La *contagion* de la coqueluche encore, queles conditions en doivent être déterminées et que certains médecins d'aujourd'hui aient cru pouvoir en restreindre beaucoup les dangers — nous y reviendrons —, cette contagion ne fait doute pour personne.

Ce fait aussi qu'une coqueluche met à l'abri de la nouvelle coqueluche, qu'elle confère l'immunité, est bien souvent invoqué. Et il est vrai que la coqueluche nous apparaîtra comme infectieuse au premier chef, si nous croyons que la puissance d'une infection se mesure en quelque chose à la durée de l'immunité qu'elle confère.

La coqueluche se double plus rarement encore peut-être que les fièvres éruptives. Nous n'en avons vu, quant à nous, aucun exemple probant. Les observations qu'on en a rapportées doivent être critiquées avec le plus grand soin avant qu'acceptées. On sait, en effet, comment certains enfants, pour avoir eu une fois la coqueluche, ne peuvent plus par la suite souffrir d'une bronchite un peu sévère, sans tousser en quintes, comme ils faisaient au temps de leur coqueluche; et personne ne dirait alors qu'ils ont une nouvelle coqueluche. Il faudrait que l'infection fit sa preuve, en contagionnant, par exemple, quelque autre enfant.

Epidémicité, contagion, immunisation, tels sont les

(1) Meseray, 1414.

(2) D'Aubigné, Histoire de France de 1550 à 1601.

grands caractères des maladies microbiennes. Aucun des auteurs qui ont écrit sur la coqueluche n'a manqué de les rappeler.

Mais il nous semble qu'à côté de ces trois arguments fondamentaux, l'étude clinique de la coqueluche, l'étude anatomo-pathologique, en ce qu'elle est faite, doivent nous en apporter d'autres. N'en retenons qu'un pour l'instant, celui-ci :

Dans ces dernières années, on sait combien l'étude des leucocytes a pris d'intérêt, et qu'il semble bien en faisant la juste critique de la théorie française de la phagocytose et de la théorie humorale des allemands, que le rôle — premier ou second peu importe — des leucocytes est d'importance vitale primordiale ; et d'une façon générale, on peut dire que la leucocyte est une réaction organique constante contre l'infection, parce que « la leucocyte doit être considérée comme un moyen de défense dans la conception la plus large du mot ; c'est un phénomène biologique général qui s'étend sur toutes influences nocives de l'économie, sous quelque forme qu'elles se présentent, *solides ou liquides* » (1). Et, en effet, Metchnikoff a, depuis plusieurs années déjà, attiré l'attention sur l'analogie entre la réaction phagocytaire contre le microbe vivant et contre la toxine (2). Il semble, d'ailleurs, que les leucocytes réagissent de même vis-à-vis de certaines toxines végétales et animales. C'est ce qui ressort du moins de la thèse de M. Chaste-

(1) Besredka. — L'Etat actuel de la question de la leucocyte. Annales de l'Institut Pasteur, 25 septembre 1897, n° 9, p. 726.

(2) Metchnikoff. — Annales de l'Institut Pasteur 1893, p. 308.

nay (1), qui a étudié l'action sur eux de l'abrine de la ricine, des toxines diphtérique et tétanique et du venin des serpents.

En 1894, Metchnikoff, au congrès de Buda-Pest, croyait pouvoir dire que la réaction est la même encore contre les poisons minéraux comme l'arsenic (2); et dans le même temps les travaux microchimiques du laboratoire de Kobert à Dorpat révélaient la surcharge des leucocytes en fer après une injection expérimentale (3).

Pour en revenir aux toxines microbiennes, Metchnikoff a réussi à démontrer le fait de l'absorption de la toxine tétanique par les leucocytes de la poule. « En provoquant des exsudats chez des poules auxquelles on injectait préalablement cette toxine, j'ai pu me convaincre que ces exsudats, beaucoup plus riches en leucocytes que le sang, étaient aussi plus tétanigènes que celui-ci ».

« D'un autre côté, j'ai observé une leucocytose plus ou moins marquée à la suite de l'injection de doses non mortelles de toxine tétanique à des poules ».

« Cette réaction leucocytaire à la suite de l'introduction de la toxine tétanique dans l'organisme se produit non seulement chez les espèces très résistantes, comme la poule, mais aussi chez le cobaye, mammifères des plus sensibles à la toxine tétanique. Même à la suite de l'injection de doses plusieurs fois mortelles, il se manifeste une

(1) Chastenay. — Thèse Paris,

(2) Metchnikoff. — Annales de l'Institut Pasteur 1894, p. 719 et 721.

(3) Arbeiten a. d. — Pharmakol. Institut in Dorpat, 1893-1894, cité par Metchnikoff, Annales de l'Institut Pasteur, 25 avril 1898, n° 4, p. 271.

leucocytose des plus accusées, et ce n'est qu'après l'introduction d'une quantité cent fois mortelle que le nombre des leucocytes reste stationnaire ou présente une diminution. Tous ces faits indiquent donc que l'organisme le plus sensible présente une réaction manifeste contre la toxine tétanique ».

Cette hyperleucocytose dans les maladies infectieuses est une loi générale qui ne souffre aucune des exceptions qu'on avait cru d'abord; elle ne manque ni dans la fièvre intermittente (1), ni dans la fièvre typhoïde (Hayem, Kider) (2), ni dans la diphtérie (3).

Or la coqueluche, elle aussi, a son hyperleucocytose et se montre, par là, infectieuse. La première constatation a été faite par Frœhlich (4), mais c'est H. Meunier (5) qui, dans un travail très complet et très consciencieux, a fait rendre à la constatation anatomo-pathologique de l'auteur allemand toutes ses conclusions.

Les chiffres moyens des globules blancs du sang *chez l'enfant*, sont, pour Meunier dont les chiffres diffèrent à peine, dit-il, de ceux de Gundolin (6) :

(1) Vincent. — Annales de l'Institut Pasteur.

(2) Stienon. — Annales 1895, n° 5, p. 307.

(3) Bisredka. — De la leucocyte dans la diphtérie. Etude expérimentale et clinique. Annales de l'Institut Pasteur, 25 mai 1898, n° 5, p. 305.

(4) Frœhlich. — Jahrbuch für Kinderheilkunde, fév. 1897.

(5) Meunier. — De la leucocytose dans la coqueluche. Archives de Médecine des Enfants 1898, n° 4, p. 193.

(6) Gundolin. — Ueber die Morphologie und Pathologie des Blutes bei Kindrn. Jah. für Kinderheilk., t. XXXV, 1893, page 187.

	Nombre de globules blancs par mm. c.
Naissance	18000-14000
6 mois. ³	13000
1 an.	12000
2 ans	11000
3 ans	10000
4 à 8 ans.	8000

Meunier donne le pourcentage suivant des variétés de globules blancs chez l'enfant :

	Lympho- cytes		Leucocytes		EOSINO- PHILES
	PETITS	GRANDS	INTERMÉ- DIAIRES	POLYNU- CLÉES	
Nouveau-nés	(12)	55 (43)	3	40	2
Enfants de 2 à 5 ans		39	6	54	1
Enfants de 8 à 12 ans		34	6	58	2
Adultes.	(2)	32 (30)	5	60	3

Dans trente cas de coqueluche, par lui examinés plusieurs fois pour chacun, et toujours avec une exactitude aussi rigoureuse que possible, Meunier a trouvé des chiffres de leucocytes a maxima variant de 15,500 à 45,500, et se tenant à une moyenne de 27,800 ; la moyenne des numérations correspondant au début de la période des quintes est de 25,500, celle de toutes les numérations portant sur la période d'état est de 23,700.

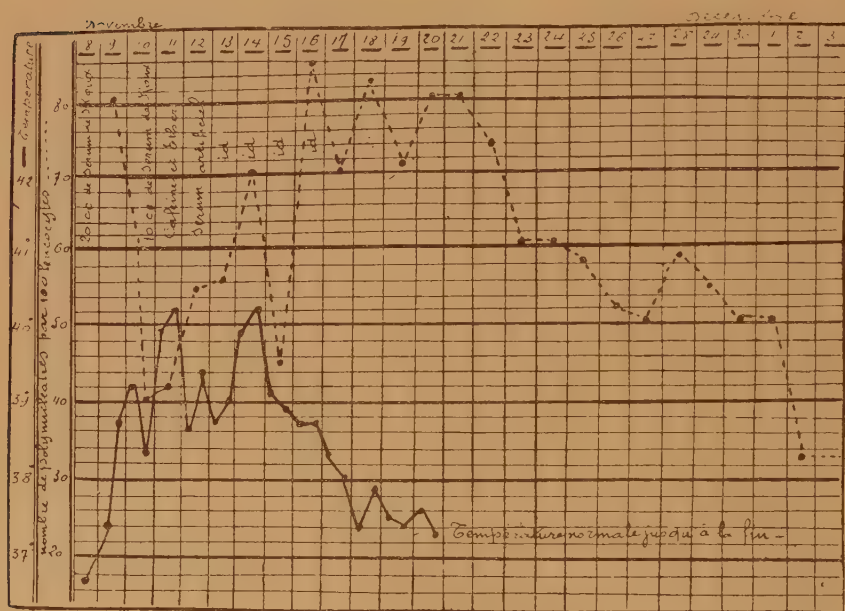
De plus, le pourcentage des variétés de globules blancs dans la coqueluche, montre « que le rapport des deux

variétés les plus importantes, les lymphocytes et les polynucléés, est modifié au point d'être presque exactement inversé, tandis que la proportion des deux autres variétés, formes intermédiaires et éosinophiles, diffère peu du pourcentage normal ».

Cette leucocytose coquelucheuse qui atteint rapidement son apogée, les quintes une fois établies, et qui descend progressivement avec la courbe des quintes, il était intéressant surtout — et ici nous ne parlons pas seulement au point de vue pratique d'un diagnostic précoce, mais aussi et d'abord au point de vue de la pathologie générale des maladies infectieuses — de savoir à quel moment de la coqueluche elle débute, à quel moment, en d'autres termes, la coqueluche se dénonce, par elle, infectieuse. Meunier possède une observation où la leucocytose est de 16'21 au 4^e jour d'un léger état fébrile avec catarrhe-bronchique, qui se révélait, quelque temps après, pour une coqueluche des plus franches. Il nous a été donné d'observer ainsi avant la période des quintes, et de suivre jusqu'au bout de sa coqueluche, un enfant, qui traité depuis de longs mois dans un service de chirurgie, prit la coqueluche d'un petit coquelucheux entrant, dont le rapide passage dans la salle suffit à le contaminer. Le nombre des globules blancs qui devait être de 8,000 chez cet enfant de six ans, passa de 12,000 six jours après le contact avec l'enfant coquelucheux, à 17,000 trois jours après; il atteignit 35,000 à la période d'acmé.

Sans chercher à pénétrer le mécanisme intime de cette hyperleucocytose, nous pouvons dire du moins qu'elle n'est pas, comme on pourrait le croire, sous la dépendance directe de l'état fébrile qui peut accompagner la coqueluche, mais bien et seulement — nous y revenons — sous

la dépendance immédiate d'un état infectieux. La preuve en avait déjà été fournie, notamment par Besredka, qui donne dans le travail que nous avons déjà cité (sur la leucocytose dans la diphtérie) ce tableau instructif que nous lui empruntons; mais elle apparaît avec plus de netteté encore, parce qu'elle est constante, dans tous les cas d'infection coquelucheuse.



On voit que, dans les deux seuls cas où Meunier et nous même ayant pu étudier, dès le début, une coqueluche non encore dénoncée par les quintes, nous avons trouvé comme premier phénomène de réaction leucocytaire, une augmentation dans le nombre des globules. Ces constatations sont en contradiction avec celles qu'ont tirées de recherches, d'ailleurs purement expérimentales, non pas dans la

coqueluche, mais dans différentes autres infections, Mlle Clémence Everard, M. Jean Demoor et M. Jean Massard (1).

Ces auteurs réalisent des infections expérimentales avec le vibron de Metchnikoff, le bacille du hog choléra, le staphylocoque doré, la bactériidie charbonneuse, le bacille du tétanos et le bacillus mycoïdès. Les injections ont été faites au cobaye et au lapin. Dans tous les cas (sauf une fois où il y eu d'emblée hyperleucocytose, et une autre fois où il n'y a pas eu d'hypoleucocytose), on observe une hypoleucocytose immédiatement après l'injection.

D'après Kanthack et Hankin, la réaction est identique, quand on injecte, au lieu de cultures vivantes, des cultures stérilisées, dans la veine de l'oreille chez le lapin (2).

Le fait que les cultures filtrées provoquent la même hypoleucocytose que les cultures chargées de corps microbiens infirment, aux yeux de Mlle Clémence Everard, et de MM. Demoor et Massard, l'interprétation de M. Werigo (3) que l'hypoleucocytose du sang circulant est due à l'accumulation dans les organes internes (foie, rate, poumon),

(1) Clémence Everard, Jean Demoor, Jean Massard, de l'Université de Bruxelles; Sur les modifications des leucocytes dans l'infection et dans l'immunisation. Annales de l'Institut Pasteur 1893, page 165.

(2) Kanthack et Hankin. On the fever produced by injection of sterilized cultures of vibrio Metchnikovi. Proceed of the Cambridge. Phil. soc. 1892.

(3) Werigo. Les globules blancs comme production du sang. Annales de l'Institut Pasteur 1892.

des leucocytes qui ont englobé les microbes, exactement comme les choses se passeraient s'ils avaient, au lieu de microbes, englobé quelque particule solide, par exemple un grain de carmin. Les auteurs pensent que les leucocytes étant chargés de poisons microbiens solubles et devenus, par là même, poisons, sont, parce qu'ils sont poisons, retenus et, souvent, détruits, dans les organes protecteurs, le foie, la moelle des os, la rate.

L'hypoleucocytose qui suit d'abord l'injection microbienne, porte surtout sur les leucocytes à noyaux polymorphes complets et à protoplasma granuleux.

Si l'animal doit succomber à l'infection, il meurt dans cette période d'hypoleucocytose ; ou bien il fait effort, mais sans y parvenir définitivement, vers l'hyperleucocytose réactionnelle, et meurt après une infection plus longtemps prolongée, que traduisent une série d'oscillations d'hyperleucocytose et d'hypoleucocytose. Mais quand l'animal résiste à l'infection, la phase première d'hypoleucocytose « est suivie d'une phase pendant laquelle les leucocytes, principalement les leucocytes à noyaux polymorphes compacts et à protoplasma granuleux sont très abondants ; puis le sang reprend ses caractères normaux.

S'il ne nous a pas été donné à constater la phase d'hypoleucocytose que ces expériences semblent démontrer nécessaire, du moins ces mêmes expériences confirment-elles la nature infectieuse de la cause des mouvements leucocytaires en plus ou en moins. Et elles nous en donnent encore cette preuve indirecte, que des injections microbiennes ayant été faites dans des conditions identiques, mais à des *animaux immunisés*, l'hypoleucocytose s'est

montrée chez eux moins accentuée que chez les animaux neufs (1).

La coqueluche est une maladie infectieuse.

(1) Cette constatation de l'hyperleucocytose dans la coqueluche pourrait servir de donnée certaine à ceux qui ont proposé comme traitement systématique de la coqueluche la révulsion répétée. M. Roux a lu à l'Académie un rapport sur un travail de M. Mauriel, de Toulouse, sur l'hyperleucocytose dans les maladies infectieuses et à la suite d'applications des révulsifs. L'auteur a étudié ce dernier phénomène dans la membrane interdigitale de la grenouille.

(Compte-rendu de l'Académie de médecine 1897, tome II.)



II

Nous savons, à n'en pas douter, nous pouvons affirmer que la coqueluche est une maladie infectieuse. Mais nous n'en avons eu jusqu'ici que des preuves indirectes, pourrait-on dire; il est bien certain que, mieux que le rapprochement des faits qu'il faut interpréter, la pure et simple constatation d'un microorganisme, toujours le même, dans la coqueluche, plus encore, la reproduction expérimentale de la coqueluche par l'inoculation du bacille toujours rencontré, seraient démonstratives.

Les recherches n'ont pas manqué dans cette voie. Nous devons les passer en revue et en faire la critique, avant d'exposer nos recherches personnelles, qui, ne nous ayant pas donné la connaissance définitive d'un microorganisme ignoré, sont restées des recherches de contrôle, mais faites du moins rigoureusement et quelquefois avec des procédés techniques non encore employés pour la coqueluche; et on sait de quelle importance primordiale est la technique dans ces recherches de microbie.

Nous serons bref sur les premières recherches de Poulet, de Letzerich; elles datent d'une époque où une technique rudimentaire n'avait pas donné des idées précises encore sur ce qu'on est en devoir d'exiger d'une recherche bacté-

riologique pour en tirer une conclusion. Poulet, en même temps que le parasite de la coqueluche, ne décrivait-il pas avec aussi peu de raison celui de la rougeole, de la variole ?

Letzerich (1) incrimine un champignon développé sur les amygales, dans la gorge et la partie supérieure du larynx.

C'est d'ailleurs l'intérêt thérapeutique qu'envisage Letzerich, ses recherches l'amenant à opposer au parasite de la coqueluche la quinine; et c'est dans cet esprit aussi qu'est fait le compte-rendu de H. Mathieu, dans la *Revue des Sciences médicales de 1874*.

Henke (2) trouve dans les crachats des cellules rondes, remplies comme de noyaux, de points dissiminés. Certains sont mobiles. Leur grosseur va de 1 à 2 centièmes de millimètre. Les mouvements s'arrêtent quand on soumet la préparation à l'action d'une solution de quinine, telle qu'elle pénètre les parties les plus épaisses du crachat; ils ne reviennent jamais. Guidé par la même pensée que Letzerich, et fortifié dans son opinion par ses propres constatations, Henke faisait faire à ses malades deux fois par jour, des inhalations d'une solution de quinine. Les quintes devinrent plus rares et s'éteignirent plus tôt que

(1) Letzerich. Virchows arch. 1873. LVII. Ueber die Lungenmycose beim Keuchhusten, nebst Angabe einer Methode für Heilung des letzteren.

(2) Henke. Ueber mikroskopische Organismen in den Stüts Keuchhustenkranker Kinder und über die Wirkung der Quinineninhalationen bei dieser Krankheit. In. Deutsches arch. für Klinische medicin 1873, page 630.

chez des enfants non traités par la quinine. Henke en conclut que la quinine tue le microorganisme ; qu'elle ne peut pas pénétrer les parties les plus épaisses du crachat, et qu'ainsi la maladie doit durer encore un certain temps après le début du traitement, mais que le microorganisme vu par lui est bien l'agent de la coqueluche.

Tschamer (1) entreprend des recherches de contrôle. Son premier soin est de rechercher le microorganisme incriminé dans les crachats d'autres maladies pulmonaires, bronchite, phtisie, broncheectasie. Il n'y rencontre jamais le microorganisme de Letzerich.

Il examine ensuite les crachats coquelucheux d'un grand nombre d'enfants et d'adultes. Il prend l'expectoration transparente où l'on trouve, plus ou moins nombreux, suivant le stade ou l'intensité de la maladie, des flocons, gros comme une tête d'épingle, qui flottent en suspension, mais qui, par le repos, se déposent au fond du vase. On trouve ces grumeaux dès après un ou deux jours de toux convulsive. Tellement que leur constatation a pour Tschamer une signification capitale, et qu'à leur vue seule, il n'hésite pas à conclure à la coqueluche. L'erreur est impossible quand on les a vus une fois, on ne saurait les confondre avec rien. C'est là une nouvelle apparence des crachats, jamais signalée avant lui, et dont la séméiologie est de première importance.¹

L'examen microscopique de ces mêmes grumeaux blan-

(1) Tschamer, Zur Pathogenese des Keuchhustens. In Jahrbuch für Kinderheilkunde und Physische Erziehung 1876, page 174.

e hâtres, donne toujours les mêmes résultats, absolument superposables à eux-mêmes. On étale simplement le grumeau sur une lamelle dans de l'eau glycinée; on peut aussi ne faire cette préparation qu'après séjour de 3 à 24 heures dans l'eau alcalinisée, ce qui rend plus facile la dissociation. Ces grumeaux sont faits de cellules épithéliales et d'un mycélium intriqué étendu sur plusieurs couches, dont les mailles représentent fréquemment une figure polygonale à cinq ou six côtés; on voit aussi, mais moins nombreuses, des spores incolores, brillantes, rondes ou ovalaires de moyenne grosseur. C'est là une apparence constante, mais on peut aussi, rarement dès le début de la coqueluche, moins rarement dans son cours, observer des champignons et des spores d'une autre nature.

Si l'on veut bien admettre, de par cette constance même du champignon parmi les cellules épithéliales du crachat, qu'il y a une affinité particulière entre l'épithélium bronchopulmonaire et le champignon, on verra dans ce champignon la cause même la maladie.

Burger (1) voit le parasite végétal de la coqueluche dans un microorganisme qui n'a rien de commun avec celui de Letzerich. Il le cherche dans les petites masses floconneuses des crachats. C'est un microorganisme, deux fois plus long que large et légèrement étranglé en son milieu. Les individus sont le plus souvent irrégulièrement disséminés, mais parfois groupés, et on les confondrait

(1) Burger. Der Keuchhustenpilz Berliner Klinische Wochenschrift. N° 1, page 7. 1 janvier 1883.

alors facilement avec des spores en amas de leptothrix buccal qui, si on peut les rencontrer dans tous les crachats, paraissent fréquentes surtout chez les coquelucheux. Le champignon de Burger se colore par la fuchsine et toutes les couleurs d'aniline.

Afanassieff (1), le premier traita les crachats de coqueluche par une technique désormais plus rigoureuse, et, partant, plus féconde : ces recherches datent de 1887. Il prend les mucosités filantes qui suivent la quinte ; et c'est là qu'il rencontre des microorganismes de forme bacillaire, longs de $0\mu 6$ à $2\mu, 2$, très mobiles. Ces bacilles se présentent le plus souvent isolés ; mais on les voit aussi associés deux par deux, ou disposés en amas ou en chainettes. M. Wurtz résume ainsi ses caractères biologiques ; lorsqu'on fait des plaques de gélatine avec les parties purulentes des crachats, on obtient des colonies rondes ou ovales, brun clair.

« Avec un faible grossissement, ces colonies sont finement granulées. Avec le temps elles prennent une nuance brun foncé.

« En tubes de gélatine : enduit abondant à la surface du trait de figure. Le long du trait, développement peu abondant. Pas de liquéfaction.

« Sur gélose, enduit grisâtre, épais ; sur pomme de terre, au début, sur l'endroitensemencé, il se forme une couche jaune, brillante, luisante, qui ne tarde pas à s'étendre et à

(1) Afanassieff. Actiologie in Klinische Bacteriologie der Keuchhustens (Wratsch n° 33, 34, 35, 37, 38. — 1888).

recouvrir toute la pomme de terre; sa couleur est alors brun foncé.

« Cet organisme est nettement aérobie. Il se colore bien par toutes les couleurs d'aniline, et donne des spores dans les vieilles cultures. »

Wendt (1), dans une revue critique sur les recherches bactériologiques dans la coqueluche, confirme les travaux d'Afanassieff. Le petit crachat muqueux rejeté à la fin des quintes contient le bacille à l'état de culture, pour ainsi dire pure. Mais la valeur diagnostique de cette constatation lui apparaît pratiquement minime, puisqu'il n'a jamais constaté le bacille avant la période des quintes bien nettes de la coqueluche confirmé.

Deichler (2) est le premier en Allemagne (car les Anglais et les Russes l'avaient déjà fait, mais dans un sens toujours positif) qui ait entrepris la critique des recherches d'Afanassieff. Il ne les confirme pas, et on dirait, à lire son travail, qu'il date du temps où les microorganismes pathogènes n'étaient pas encore bien connus sous leur aspect de microbes, et où on s'en tenait à la recherche des champignons. Deichler juge en effet que la coqueluche est une maladie à toux trop caractéristique et trop forte, une maladie trop

(1) Wendt. Recent views regarding the pathology and treatment of pertussis, med News, 2 juin 1888.

(2) Deichler. Ueber Mikroorganismen beim Keuchhusten in Verhandlungen der achten versammlung der Gesellschaft für Kinderheilkunde in der Abtheilung für Kinderheilkunde der 63 Versammlung deutscher naturforscher und ärzte in Bremen 1890-1891, page 77.

violente — puisqu'elle peut amener des ruptures vasculaires, des hémorrhagies — pour qu'elle puisse être produite par la petitesse des bactéries, si nombreuses qu'on les suppose; et il tire de l'observation clinique de la maladie cette conclusion, qu'il doit y avoir là en jeu des parasites bien plus gros et de plusieurs espèces. Certainement, il a vu dans ses recherches la même forme bacillaire qu'a décrite Afanassief, mais bien plus souvent des champignons en grand nombre; seulement, il faut pour les bien observer, recueillir le crachat encore chaud sur une lamelle préalablement chauffée. Ces recherches sont pénibles, mais Deichler en a été récompensé puisqu'il a appris, après plusieurs années, à discerner, parmi les apparences changeantes des cellules, des éléments qui sont, à son avis, des protozoaires « je pourrais dire qu'à force de regarder ces figures embrouillées, je suis arrivé à les débrouiller un peu comme on fait pour les images-devinettes : *Cherchez le bulgare* ». C'est là une affaire non de méthode, mais d'habitude. On trouve ces protozoaires à la période d'acmé de la coqueluche, nombreux surtout dans les cas sévères, moins nombreux dans les cas légers. Ce sont des formations rondes ou ovalaires, de différentes grosseurs, quelquefois du diamètre d'une cellule lymphatique ordinaire, quelquefois beaucoup plus grosses, à peu près comme les grosses cellules épithéliales rondes qu'on trouve dans les crachats; il n'est pas rare d'en trouver de géantes, grosses quatre à six fois comme une cellule d'épithélium buccal. Les granulations du protoplasma ne laissent pas apercevoir le noyau; elles ont une fine membrane enveloppe, toute hérissée de cils mobiles et miroitants; de même, le protoplasma des cellules vivantes est distinctement animé de

mouvements. Avec l'habitude, on reconnaît des protozoaires à leur seule apparence réfringente très particulière.

Ces cellules peuvent avoir un véritable chevelu emmêlé.

A part ces protozoaires décrits, on peut rencontrer dans les crachats de nombreuses cellules plus ou moins grosses, rondes ou ovales, qui ont la même réfringence métallique ou nacrée, en forme de demi-lune ou de croissant; l'ouverture du croissant se fendant, l'aspect devient celui d'un fer à cheval; souvent, le croissant entoure une cellule ronde granuleuse ou en forme de massue; dans tous les cas, la cellule en demi-lune contient une matière colloïde pâle. Il est certain que l'idée qui vient d'abord à cette description c'est qu'il s'agit là de cellules en nécrose de coagulation. Mais Deichlér donne des caractères différentiels que nous n'examinerons pas après lui.

Son protozoaire prend encore une troisième apparence : celle de l'enkystement : le réticulum du protoplasma s'étend et se condense de façon à faire une coque qui, par le jeu de la lumière, prend de très jolies couleurs.

Ces cellules peuvent éclater et on rencontre alors leurs morceaux, et tellement gros quelquefois qu'on ne peut s'empêcher de penser que, peut-être, était-ce là ce que le vieux Linné décrivait quand il disait la coqueluche causée par des œufs d'insectes qu'on rencontre dans les crachats.

Il n'est pas impossible que la longue durée de la coqueluche soit due à ce que les enfants, avalant presque toujours tout ou partie des crachats, et, avec eux, la partie la plus résistante du protozoaire — disons les œufs — ces œufs arrivent dans l'estomac, y perdent leur coque et mettent alors en

liberté de petits embryons vivants qui commencent leur migration.

Les enfants qui vomissent régulièrement après chaque quinte font en général une coqueluche plus courte que les autres, parce que ceux-ci sont pris dans un cercle vicieux.

Ritter (1) a fait porter ses recherches sur le contenu des voies respiratoires et sur les crachats obtenus par la quinte. Il ne s'est pas contenté de l'examen direct, mais a fait des cultures. Il obtient ainsi un diplocoque dont chaque élément est légèrement aplati au point de contact qu'il juge spécifique.

Le diplocoque ne pousse ni sur gélatine, ni sur pomme de terre, ni sur les divers bouillons; c'est l'agar qui est son milieu de prédilection. Il y forme des cultures d'une dureté caractéristique. Il est aérobie. Il se colore par toutes les couleurs d'aniline, mais si on fait agir le gram, le protoplasma du corps microbien se rétracte, si bien que les deux parties du diplocoque se rapprochent de façon à ne plus former qu'un corps unique, pour un examen superficiel ou un grossissement insuffisant. Ils sont isolés ou réunis en amas, disposés en chaînettes rectilignes ou flexueuses.

Ces premières recherches de Ritter ont porté sur 18 cas de coqueluche; dans tous les cas il a décélé ce même microorganisme, alors qu'il le recherchait au contraire sans succès dans toutes les autres expectorations. Abondant surtout à la période des quintes et à l'acmé de cette période, il

(1) Ritter. Die Actiologie der Keuchhustens-Berlin Kliniq. Wochens. n° 50, p. 1,276, 12 Déc. 1892.

paraît la précéder cependant, puisque Ritter l'a rencontré à la fin de la période catarrhale dans les cas qu'il lui a été donné d'observer.

S'il apparaît spécifique par sa présence constante chez les coquelucheux, et son absence constante chez les autres touseurs, il faut encore dans les crachats même de coqueluche, pouvoir le reconnaître et le distinguer sûrement des autres bactéries banales. Or ces dernières sont, dans l'expectoration de la coqueluche, aussi fréquentes, sinon plus, que dans toute expectoration : streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, pneumo-bacilles de Friedlander, et Ritter n'a pas manqué de s'attacher à cette différenciation ; c'est surtout par les cultures qu'on y arrive. Deux erreurs sont à éviter : A côté du diplocoque spécifique, existe un diplocoque pseudo-coquelucheux, non décrit davantage, et dont les cultures sont seulement, d'une mollesse extrême ; un diplocoque buccal, très semblable à l'ascocoque de Miller peut former des colonies dont la consistance très dure en imposerait pour le diplocoque coquelucheux, mais « les coques de ses couples sont plus gros, ses colonies se développent parfaitement sur tout sol nourricier additionné de sucre de raisin et, sous un faible grossissement elles apparaissent extrêmement foncées, et assez souvent affilochées sur leur bords » (R. S. M. n° 42, page 78).

Dans une seconde série (1) de 53 nouveaux cas, Ritter dit avoir toujours trouvé le même diplocoque lenticulaire.

(1) Ritter. Weiterer über Keuchhusten, Berlin Klin. Woch n° 47, page 1,154, 20 Nov. 1893.

Et enfin, il apportait, en 1896, ses statistiques des cinq dernières années (1).

Il avait observé à Berlin 116 cas de coqueluche. Nous empruntons à la *Revue des Sciences Médicales* (J. B.), 15 juillet 1897 l'analyse de la statistique de Ritter. La coqueluche « n'a aucune prédilection saisonnière. Les 1,161 coquelucheux appartenaient à 498 familles qui elles-mêmes se trouvaient en contact avec 1,013 familles dont les membres sont restés indemnes, bien que parmi eux il y eut 3,404 enfants dont 1,351, il est vrai, avaient déjà eu la coqueluche. Parmi les 498 familles frappées par la coqueluche, il en est 79 où quelques-uns des enfants (122 en tout) sont demeurés indemnes sans avoir eu la maladie antérieurement ou ultérieurement. Dans 10 familles, les enfants, au nombre de 37, après avoir été épargnés malgré leurs étroites relations avec les malades, ont perdu plus tard leur immunité, lors d'une autre épidémie, et ont été pris de coqueluche dans un laps de 1 à 3 ans, 5 enfants ont eu 2 fois la coqueluche. La fréquence de la coqueluche augmente rapidement jusqu'à l'âge de 2 ans, puis elle diminue tout aussi rapidement.

Des 252 adultes en contact avec les coquelucheux et n'ayant pas eu la coqueluche dans leur enfance, 13 ont été contagionnés.

Ritter a constaté 7 fois, à l'occasion de déménagements, que les chambres que venaient de quitter des coquelucheux ont pu être occupées au bout de 4 à 8 jours par des familles riches en enfants, sans qu'aucun de ceux-ci fut contaminé.

(1) Ritter. Ueber den Keuchhusten, Berlin Klin. Woch'n^{ns} 47, 48, 23 et 30 Nov. 1896.

Néanmoins les enfants de 3 de ces familles n'étaient nullement réfractaires à la coqueluche, car dans l'espace des 3 à 9 mois suivants ils ont été atteints par l'épidémie. Ritter combat l'idée que la coqueluche frappe surtout des enfants débiles.

Il a pu examiner les crachats de 147 coquelucheux et y a sans exception constaté la présence du diplocoque qu'il a décrit ».

Cohn et Neumann (1), ayant entrepris leurs recherches au mois de mars 1892 venaient les premiers après les anciennes recherches concluant à la pathogénéité du protozoaire, exception faite toutefois pour celles d'Afanassief, qui n'avaient encore été confirmées (le premier travail de Ritter parut en même temps que Cohn et Neumann préparaient le leur) que par son élève Smtschenko (2).

Ils ont pu quelquefois, chez des enfants, porter le fil de platine dans le crachat quand il arrive à la bouche, quelquefois aller le chercher avec le miroir jusque dans le larynx, mais le plus souvent ils ont dû le prendre déjà rendu, et lui faire subir alors avec d'autant plus de soin les lavages à l'eau pure. Ils choisissent les petits flocons muqueux que les lavages successifs ont quelquefois déjà tellement amoindris qu'on doit en déposer un tout entier dans le tube de culture; sinon, il faut le dissocier avec l'aiguille de platine sur une lamelle bien sèche, ce qui a l'avantage de retenir les parties les plus adhérentes,

(1) Cohn et Neumann. Zur bacteriologie der Keuchhustens fritrimis aus der Dr. H. Neumann'schen Poliklinik für Kinderkrankheiten in Berlin.

(2) Smtschenko. Petersburg med, Wochenschrift 1888, Nr. 13.

et de ne laisser ensuite libre que la partie centrale du flocon, c'est-à-dire la plus pure. Avec la même prise, on ensemence trois ou quatre tubes successifs, mais, même ainsi, il est rare que les colonies soient assez isolées pour que l'une d'elle puisse donner en échantillon une culture pure. Cohn et Neumann ont examiné 24 cas qui concernaient des enfants de un à 10 ans, tous entrés depuis peu dans la période des quintes, et dont trois avaient en même temps de la broncho pneumonie.

Les préparations montraient les éléments morphologiques ordinaires du crachat : longs filaments muqueux entremêlés, cellules rondes mono et polynucléaires, cellules épithéliales des voies respiratoires, et, malgré les lavages, encore les grosses cellules polygonales de l'épithélium buccal, jamais de cellules éosinophiles.

Parmi les micro-organismes, de beaucoup les plus fréquents étaient des microcoques; et parmi eux, avec une constance remarquable de très petits cocci, ordinairement isolés, quelquefois en amas, presque toujours accouplés en diplocoques. Les éléments isolés sont ordinairement ronds rarement un peu allongés, ovalaires. Leur abondance est très variable; couvrant ici le champ du microscope, et là manquant absolument. Beaucoup plus rarement que la forme en diplocoque on les voit se disposer en chaînettes, mais toujours courtes.

Il faut signaler encore la présence de bâtonnets, mais pour opposer leur rareté à la constance (et à la spécificité) que leur attribuait Burger et Afanassieff; quand ces bâtonnets étaient assez nombreux pour prendre quelque importance, c'est qu'ils étaient contenus dans des cellules épithé-

liales, dont l'apparence disait assez qu'ils venaient avec elles de la cavité-buccale.

Dans les cultures, le diplocoque prend presque constamment la disposition en chaînettes, puisque sur 25 cas elle ne manqua que cinq fois. C'est une véritable apparence de streptocoques typiques, fins, punctiformes, bien isolés les uns des autres ; mais il y a des colonies plus grosses, de 2 millimètres de diamètre, rondes et humides, surtout au voisinage du liquide de condensation.

La disposition en chaînes est d'autant plus marquée que la culture est plus avancée ; en même temps, les éléments, originellement très petits, augmentent de grosseur.

Sur agar, l'ensemencement en traits [donne de petites colonies distinctes, bien limitées à la ligne d'ensemencement ; il est tout à fait exceptionnel d'observer une nappe continue.

Sur gélatine, à la température de la chambre, les colonies se développent sur le trait d'ensemencement comme un chapelet de perles enfilées, rapprochées jusqu'à se toucher. Remarquons cependant que dans certains cas le repiquage sur gélatine d'un tube d'agar ou de bouillon échoue complètement.

Cohn et Neumann se sont particulièrement attachés à étudier les cultures en bouillon puisque plusieurs auteurs Kurth (1) v. Lingelsheim (2), Behring (3), ont donné comme caractéristique des races de streptocoques cette culture sur

(1) Kurth. — Arbiten aus dem K. Gesundheitsamt 1891 Bd VII.

(2) Lingelsheim. — Zeitschrift für hygiène Bd X heft 2.

(3) Behring. — Centralblatt für Bacterologie 1892. Bd XII, S. 192.

bouillon. Cohn et Neumann disent en avoir trouvé un grand nombre. L'ensemencement trouble souvent de façon égale le tube de bouillon et il n'y a que peu ou pas de dépôt. Mais d'autres fois, le bouillon reste parfaitement clair, et c'est une lie qui se dépose au fond du tube. Généralement dans ce cas, en secouant le tube on voit le dépôt s'élever dans le liquide sous forme de voile léger qui se déchire et arrive à ne plus faire dans le bouillon qu'un trouble diffus. D'autres fois il demeure en petits morceaux qui ne se dissolvent pas tout entiers.

Les chaînettes de cocci sont assez longues, les éléments un peu allongés dans le sens de la longueur de la chaîne. D'une façon générale on peut dire que le streptocoque qui trouble le bouillon tout entier est de forme courte, celui qui se dépose est de forme longue (str. brevis. str. longus, Lingelsheim), mais on peut voir les formes courtes se transformer en formes longues.

Tel est le seul microorganisme qui ait paru constant aux auteurs; il en est un, cependant, qu'ils trouvèrent neuf fois de suite, mais jamais ultérieurement et sur lequel ils donnent quelques détails.

Il formait des colonies rondes de 1 à 2 millimètres de diamètre, à bords réguliers, un peu humides, incolores, ou d'une transparence d'eau, qui, à l'œil nu, différaient peu d'une grosse colonie de streptocoques, plus en relief seulement et plus opaques, et prenant à la lumière, une apparence un peu verte, surtout en culture fraîche sur agar. Au microscope, aspect caractéristique de diplocoques de toutes les grosseurs, depuis les plus fins jusqu'aux plus volumineux. Les générations successives ne présentent

pas ces différences dans la taille, qui s'unifie. La strie d'ensemencement sur agar fait une couche continue, large de 3 millimètres au plus; en piqure c'est un ruban obscur, qui, à la surface, s'élargit un peu en restant circulaire et plate.

Le bouillon se trouble uniformément.

Le diplocoque ne pousse pas sur gélatine à la température de la chambre.

Au contraire du véritable diplocoque de la coqueluche, il ne fut pas, en général, pathogène pour les souris.

Quel que soit le milieu de culture employé, agar, agar glycériné, agar additionné de sang humain, bouillon, le diplocoque ne vit pas au-delà de 4 ou 5 jours; la durée la plus longue qu'aient observée Cohn et Neumann est, sur agar, de huit jours.

Dans un cas unique les auteurs ont pu, sur une femme de 29 ans, qui était à la troisième semaine d'une coqueluche gagnée de ses enfants, introduire dans le larynx, sans avoir touché les parois, une pince chargée de ouate. La ouate fut immédiatement jetée dans un peu de bouillon et le bouillon réparti dans quatre tubes d'agar. Les quatre tubes donnèrent les mêmes micro-organismes c'est-à-dire des streptocoques courts en grand nombre (qui ne poussèrent pas sur gélatine) des cocci en grosses colonies jaune-clair, et des colonies de bacilles grises, humides qui poussent abondamment sur gélatine.

Sur deux enfants dont la coqueluche, sans autre complication, était fébrile, du sang fut prélevé au doigt, semencé sur agar : rien ne poussa.

Kurloff (1) aborde l'étude bactériologique des crachats de coqueluche après leur étude histologique qui lui montrait d'abord, en abondance insolite, des leucocytes ayant tous les caractères des lymphocytes, tellement qu'il les croyait venus de petites hémorrhagies.

Dans les huit cas par lui examinés, il a rencontré surtout des diplocoques, plus rarement le pneumocoque et une seule fois, des streptobacilles répondant à la description d'Afanassieff. Ceux-ci d'ailleurs étaient contenus dans des cellules épithéliales de la bouche. Mais c'est justement ce même cas qui, à côté de ces bacilles insignifiants, devait montrer à Kurloff des micro-organismes d'une bien plus haute signification que les microbes jusqu'alors décrits.

Renonçant à toutes les méthodes compliquées avant lui employées, et rebuté par la banalité des formes microbiennes qu'elles lui montraient, Kurloff s'attache à l'étude des préparations fraîches. Et pour trouver le parasite, c'est une condition absolument nécessaire de prendre des crachats à peine rendus. La taille de ces micro-organismes est très variable, tantôt très petite (la moitié d'une hématie) tantôt plus grosse que les plus gros globules blancs. Sur un côté et quelquefois sur deux côtés opposés, ils sont munis de cils de longueur variable ; les plus longs, plus longs que le diamètre même du corps cellulaire, se trouvent au milieu des autres, tandis qu'ils vont en diminuant vers la ligne d'implantation. La plus grande partie du micro-organisme en reste dépourvue. Les cils sont

(1) Kurloff. — Keuchhusten-Parasiten in Centralblatt für Bacteriologie, Parasitenkunde v. Infektionskrankheiten, 25 avril 1896, page 513.



Kurloff del.

Verlag v. Gustav Fischer, Jena.

Lith. Anst. v. G. C. Müller, Jena.

18. — Corpuscules ciliés.

9 a b. c. — Cellules en mouvements amiboïdes.

10. — Les mêmes avec expansions brillantes.

11-12. — Amibe en grain, adulte, avec spode.

13. — La même, qu'abandonne la spode.

14. — Spodes libres dans un crachat.

15. — Spode adulte.

16-18

19-21 } Enveloppes abandonnées de leurs spodes.

22-23. — Les mêmes avec prolongements.

animés de mouvements vibratoires qui font progresser le parasite de leur côté. Si les cils occupent deux côtés, la progression se fait en avant par des mouvements oscillatoires de toute la masse. S'il rencontre sur son chemin quelque obstacle, par exemple deux cellules organiques accolées, les cils s'obstinent avec leurs mouvements vibratoires, il s'insinue en s'effilant entre les deux cellules et reprend la forme ronde quand il a franchi l'obstacle.

Le parasite est muni d'un noyau dont la forme et la position sont variables avec la forme et la position du protoplasma cellulaire.

On ne peut observer les mouvements ciliaires que dans les crachats très fraîchement rendus, chauds encore : le refroidissement les arrête tandis que l'exposition à une légère chaleur prolonge leur durée. Quand les parasites ont perdu leur mouvement, ils n'ont pas perdu leurs cils et leur aspect reste aussi caractéristique parmi les autres éléments. On les voit bien aussi après coloration à condition d'avoir seulement dissocié le crachat et de ne pas l'écraser entre deux lames de verre. Kurloff emploie le Ziehl.

Mais il y a dans les crachats de coqueluche des éléments plus importants encore, qu'on rencontre surtout à une période plus avancée de la maladie et dont le nombre paraît augmenter à mesure que diminue celui des micro-organismes ciliés. Ces éléments sont de forme ronde et d'apparence irrégulièrement rayonnée. Ce sont des grains brillants de dimensions très variables. Quand ils se réunissent deux à deux, la figure devient ovale, ou encore quand une partie de l'enveloppe s'épaissit aux dépens de l'autre. Sur les éléments les plus petits, on voit nettement une membrane

enveloppe à double contour, dont la cavité est remplie d'un protoplasma nucléé central, de forme ovulaire, de contours festonnés, et portant en son centre un nucléole brillant. Le protoplasma interposé à la membrane enveloppe et au noyau peut être réduit au minimum, et l'apparence devenir alors assez bien celle d'un grain d'amidon. Les plus petits ne forment qu'un grain à point central brillant. Ce sont là les éléments les plus caractéristiques d'un crachat de coqueluche. Ils sont en grand nombre, on les trouve facilement et ils sont pathognomoniques.

Quand on laisse la préparation un jour ou deux dans la chambre humide, à la température ordinaire, le nombre des gros éléments brillants augmente considérablement véritables corps étrangers dont il reste à étudier la provenance. C'est que les éléments grossissent, au point que, sous la pression intérieure, leur enveloppe éclate, et le protoplasma rétracté par son élasticité, s'incurve en croissant ou en fer à cheval. Quand on l'observe à la chaleur on y surprend des mouvements amiboïdes et on peut quelquefois prendre sur le fait la mise en liberté d'un nouveau corps cellulaire. Les enveloppes, vidées de leurs amibes désormais détachées, apparaissent comme de petits sacs à double contour réfringent, ou comme des stries, ou sous forme de biscuit ou de 8.

Toutes ces apparences, on peut les avoir aussi sur crachats frais plus rarement, assez toutefois pour qu'on puisse dire que la mise en liberté des amibes se fait déjà dans le corps humain.

Les membranes enveloppes vidées perdent peu à peu leurs contours, se gonflent, subissent la dégénération graisseuse.

Nous avons là tous les éléments de biologie nécessaires (c'est une véritable sporulation), pour ranger ces parasites dans la classe des sporozoaires.

Koplik (1), de New-York, avec une technique qui ne présente rien à signaler sinon qu'il emploie de préférence pour ses cultures le liquide d'hydrocèle, a trouvé, dans seize cas, un bacille identique à celui d'Afanassieff. et qu'il avait vu depuis longtemps, dit-il, mais qu'il n'avait jamais pu isoler. Ces bacilles ne sont pas dans l'intérieur des cellules, mais bien libres ; ils sont ténus et courts et prennent uniformément la couleur. Ils se réunissent volontiers en zooglée. On les trouve seuls dans tous les cas non compliqués de bronchite ou de broncho pneumonie, mais, même dans ces cas, il n'est pas difficile de les apercevoir.

Sur liquide d'hydrocèle ou sur ce même liquide étendu au tiers de glycérine, il pousse en 24 heures sous forme d'une couche épaisse. Pour obtenir des colonies isolées, il faut reprendre de ce premier tube diluer, dans du bouillon et ensemencer en stries.

En culture sur liquide d'hydrocèle, les colonies apparaissent comme des points très fins opalescents.

Sur hydrocèle et bouillon, les colonies sont de couleur moins perlée, plutôt crème.

Sur gélatine, aspect rappelant le streptocoque, avec le clou ; pas de liquéfaction, couleur pâle ou olivâtre.

(1) Koplik. — Die Bakteriologie des Keuchhustens (Aus dem klinischen bakteriologischen Laboratorium von des Verfassers Dispensary clinic, good samaritan Dispensary — in Centralblatt für Bacteriologie Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten 15 septembre 1897, page 222.

Sur bouillon peptonisé, léger trouble au bout de vingt-quatre heures et ensuite dépôt au fond du tube. Au bout d'une semaine le bouillon est recouvert d'un voile.

Sur sérum de Loeffler, les cultures rappellent celles de la diphtérie.

Le bacille pousse très bien en anaérobie.

Il est mobile.

Coloré au bleu de Loeffler, il apparaît comme bacille court, de moitié moins long que le bacille de Klebs-Loeffler.

Dans les vieilles cultures sur hydrocèle ou agar, il prend des formes bizarres de massue, formes d'involution qui rappellent, en plus petit, celles de la diphtérie.

Au contraire d'Afanassieff, Koplik n'a jamais vu à son bacille ni spore ni sporulation.

Enfin en 1897, Czaplewski, agrégé à la Faculté de Königsberg, aujourd'hui chef du laboratoire de bactériologie à l'Augusta-hôpital à Cologne, et R. Hensel, publient leurs recherches bactériologiques (1).

C'est à l'occasion d'une épidémie qui a régné à Königsberg en 1897 que Czaplewski et Hensel, voulant contrôler les assertions de Ritter qui n'avaient pas été acceptées par la généralité des médecins, entreprirent leurs recherches. Or, ils rencontrèrent, d'une façon constante, au lieu du diplocoque de Ritter, un microorganisme nouveau. Faldenheim, Theodor, Esmarch, Schweiber et Symenski, chef du laboratoire d'hygiène de Königsberg, ont, dans la même épidémie, toujours rencontré ce microorganisme.

(1) Czaplewski et Hensel. — Deutsch méd. Woch. 1897, n° 37, page 586.

C'est la partie la plus épaisse, la plus floconneuse, d'un crachat de coqueluche que prélève Czaplewski pour l'examen; il lave le crachat en l'agitant dans trois verres successifs d'eau peptonisée; procédé plus sûr, dit-il, que le lavage de Kitasato dans dix soucoupes d'eau stérilisée. On colore au Ziehl dilué. La préparation est plus claire, si on l'a d'abord traitée, dès après fixation, par l'acide acétique à 1/100° (1).

Czaplewski s'arrête, comme milieu de culture, au sérum de Loëffler.

Dans les crachats ou dans les cultures, le microorganisme de Czaplewski se présente comme un bâtonnet à bouts ovalaires un peu comme le bacille de l'influenza dont il a, d'ailleurs, ordinairement les dimensions et comme qui il se colore; mais dès l'abord il en apparaît très différent puisqu'il pousse tous les milieux ordinaires, au lieu d'exiger le sang.

Les formes les plus petites apparaissent comme des cocci; certains de ces cocci sont en voie de division; et ceux-là apparaissent comme des diplocoques; la ressemblance est d'autant plus grande que, si on colore légèrement, les pôles seuls prennent fortement la matière colorante, au lieu que le centre reste incolore. Le corps bacillaire tout entier se colore si on fait agir plus longuement ou plus fortement le réactif; à son complet développement, cette bactérie polaire est deux ou trois fois plus longue que large. Même, on peut rencontrer des formes vraiment filamen-

(1) Czaplewski recommande aussi ce procédé pour la recherche des autres microbes dans les crachats, pour celle du gonocoque, et surtout chaque fois qu'on doit ensuite faire le Gram.

teuses, dans les crachats mais surtout dans les cultures. Ou encore, on les voit groupées en chaînettes. Et ce polymorphisme, dit Czaplewski, rapproche la bactérie du bacille de la peste, qui est cependant beaucoup plus grand.

La bactérie polaire est immobile.

Sa résistance est faible; aucune forme n'est une forme de longue durée.

Elle se colore avec les couleurs ordinaires d'aniline. Elle ne prend le Gram que dans les cultures très jeunes. Quand on fait, sur une même préparation, la coloration au Gram et à la fuschine, c'est cette dernière que conserve le plus souvent le bacille.

Le nombre d'organismes dans une préparation de crachats peut être considérable, occuper le champ de microscope, où ils se présentent isolés, ou en amas plus ou moins considérables, mais petits en général. Le plus grand nombre sont libres, extra cellulaires; mais on en voit aussi d'intra cellulaires, et ces formes prédominent dans certains crachats. Au début de la coqueluche, il y en a très peu et il faut chercher longtemps pour ne pas se tromper; en regardant de plus près et plus longtemps, on finit par en rencontrer quelques-uns.

Quand on a eu soin de bien laver le crachat, les flocons renferment les bactéries polaires presque à l'état de pureté. Mais dans le cas contraires, on rencontre avec elles d'autres espèces microbiennes, des streptocoques surtout. Ces autres espèces se développent plus vite et plus vigoureusement que la bactérie, et l'isolement est alors malaisé. Tellement que Czaplewski conseille, pour ne pas perdre trop de tubes, de ne pas faire d'ensemencements directs en série, mais de contrôler au microscope chaque tube successive-

ment ensemençé, après qu'on l'aura laissé vingt-quatre heures à 37°.

Il n'est pas toujours aisé de distinguer à l'œil nu les colonies spécifiques ; Czaplewski donne comme caractères qu'elles sont semblables à une goutte de rosée un peu surélevée et de coloration légèrement grise. Il se peut d'ailleurs que le bacille donne de belles cultures, même quand il n'est pas pur, ce qui arrive quand le crachat n'a pas été rigoureusement lavé ou qu'il provient d'une coqueluche avec infection secondaire.

Les colonies, d'abord peu nombreuses et isolées, deviennent, à chaque ensemençement, plus abondantes et confluentes ; au bout d'un certain nombre de repiquages, elles forment sur le sérum comme une couche presque continue, gris-jaunâtre ou jaunâtre. Après ces passages successifs sur sérum, on peut cultiver aussi, mais moins bien, sur les milieux ordinaires, y compris, à 22, la gélatine.

En somme, le bacille existe de façon constante dans les crachats de la coqueluche confirmée. Il existe dès avant la période des quintes et l'examen des crachats peut alors servir au diagnostic.

Quelques semaines plus tard, Spengler (de Davos), à propos du travail de Czaplewski et Hensel (1), dit avoir trouvé, dans les crachats, des bâtonnets très semblables à l'influenza — bacille (I. B.). Il a cru pouvoir les nommer *pertussis bacillus* : P. B.

P. B. est plus épais et plus long que I. B., a ses extrémités ovalaires, s'ordonne parfois en chaînettes, peut prendre des

(1) Spengler. — Deutch. Méd. Woch, 1897, n° 52, p. 830.

formes filamenteuses, remplir complètement le 'protoplasma cellulaire. Par ensemencement des parcelles de crachat alcalin (c'est-à-dire non souillé par du lait fermenté ou quelque matière vomie comme il arrive si souvent dans la coqueluche), Spengler avait obtenu déjà des cultures qui présentaient tous les caractères morphologiques et biologiques de l'influenza bacille.

Mais le microbe qu'il a isolé, pour être très voisin de l'influenza bacile, n'est pas ce bacille. Les colonies de P. B. ressemblent à une goutte de rosée, mais plus claires encore; elles sont par conséquent plus difficile à distinguer. Dans les cultures, les bacilles ont un contour plus net; la plupart sont réunis, comme dans les crachats, deux à deux, mais de moins près, donnant parfois l'aspect d'un 8; la disposition en chaînette est très fréquente; on a l'impression que les bacilles y sont réunis comme par une membrane enveloppe, mais Spengler n'a jamais réussi à colorer, ni à mettre en évidence cette membrane enveloppe. En tout cas, P. B. est plus épais et plus long que I. B.; le bacille est tellement peu résistant que toute idée de sporulation doit être dès l'abord écartée. La sécheresse tue très vite les bacilles; un long lavage diminue leur vitalité. Douze jours est le délai maximum pendant lequel on peut les repiquer.

Vincenzi (1) n'a fait qu'œuvre de critique.

(1) Vincenzi. — *Giornale Jello Reale Accademie di Medicina di Torino* (3 giugno 1898). Citatto del vol. IV. Anno LXI, fasc. 5.

Cette indication bibliographique m'a été fournie par M. le privat docent Czaplewski. Il est tellement difficile d'obtenir commu-

Tels sont, exposés dans leur ordre chronologique et avec l'importance que nous a paru mériter chacun d'eux, les travaux successifs sur l'agent figuré de la coqueluche, depuis que les médecins ont su rapporter à une cellule vivante la cause d'une maladie qu'ils savaient de tous temps contagieuse et épidémique.

Par cela même que nous avons dû exposer assez complètement ces recherches successives, nous avons pu soupçonner déjà les critiques que suggéraient à chaque chercheur les recherches antérieures aux siennes. Mais c'est ici le lieu de faire une critique d'ensemble de toutes ces recherches. Elle devra envisager deux questions, véritables questions préjudicielles, avant qu'on puisse entreprendre utilement de nouvelles recherches : 1° les auteurs n'ont-ils pas cru décrire chacun une espèce microbienne nouvelle, alors qu'ils trouvaient seulement quelque caractère nouveau d'une espèce déjà décrite ; 2° si on peut rapprocher les différentes descriptions, peut-on, de même, identifier le type microbien ainsi unifié avec le microbe déjà connu de quelque autre maladie ? Réservant nos recherches personnelles, il nous suffira d'exposer les critiques que se sont adressées les uns aux autres ceux qui nous ont précédé, ou même de leur laisser la parole, en rapportant seulement les expérimentations ou déductions sur quoi ils appuient leurs conclusions.

nication des documents italiens que je ne puis qu'emprunter à une correspondance allemande les critiques du professeur de Sossari (*Correspondenzen und Erwiderungen. Bacteriologische Untersuchungen bei Keuchhusten*). *Deutsche Medicinische Wochenschrift*, 28 avril 1898, page 276.

Nous avons dit comment et pourquoi les recherches de Poulet et celles de Letzerich ne devaient valoir que peu de crédit.

Après Burger, dont la description ne nous retiendra pas davantage, puisqu'il se fonde seulement pour établir la spécificité de son microorganisme sur ceci qu'on ne le rencontre pas dans d'autres maladies, que son abondance est en relation directe avec la gravité de la coqueluche ; et puisqu'il n'a pas cherché dans les cultures la confirmation de sa simple constatation, nous revenons, avec Tschamer, à la théorie mycosique.

Au point de vue spécial de la mycose bronchique, les recherches critiques de Tschamer paraissaient devoir inspirer confiance. Quand il rencontre, par exemple, quelque apparence de mycélium ou d'aspergillus dans les crachats caverneux, il ne se hâte pas de conclure que la phtisie est due aux champignons (et Tschamer écrit en 1876), mais il a soin de remarquer que, sans doute, ils peuvent être amenés du dehors, et secondairement, par l'air inspiré.

Tschamer a porté sur la muqueuse trachéale des lapins, comme Letzerich (cité par lui) l'avait fait, de ces spores qu'il a décrites constantes dans les crachats de coqueluche. L'inoculation est positive ; toujours les animaux en expérience toussent en toux quinteuse. Ces inoculations ne réussissent qu'autant qu'elles sont faites avec des particules prélevées des crachats mêmes. Si on essaie de cultiver ces particules, et d'inoculer ensuite le produit de culture, on ne réussit plus. Tschamer reprit alors une série d'expériences « qui défient, dit-il, la critique la plus subtile ».

Il a cultivé son champignon sur différents milieux : pomme de terre cuites, pain cuit trempé dans du lait. Il a ainsi obtenu des cultures, qu'il avait appris déjà à connaître, dans ses précédentes recherches sur les mycoses. Ce champignon, c'est le même qu'il avait trouvé déjà sur la peau d'une orange malade, sous forme d'une couche noire. L'attention éveillée par cette ressemblance, il se mit alors à rechercher systématiquement le champignon sur la peau de toutes les oranges et il le trouva presque toujours, même sur les oranges les plus saines d'apparence ; sur elles, le champignon forme de tous petits points noirs qui sont au fond des dépressions de la peau grenue, et qui se laissent facilement enlever. Au microscope, toujours le même champignon. Cette constatation faite sur les oranges, il fallait l'étendre à d'autres fruits. Malheureusement Tschamer n'eût à sa disposition que des pommes de différentes espèces, et, comme ces pommes ne furent examinées qu'en décembre, janvier et février, il ne put savoir si elles portaient déjà le champignon en automne, au moment de la récolte. En tout cas, sur la plupart des pommes par lui observées, existait le champignon, soit en points isolés comme sur les oranges, soit en couche d'un gris-vert sale enlevée par le doigt.

Le même champignon a été rencontré aussi sur de petites pommes de terre et des citrons.

« Ceci une fois bien établi, que le champignon des oranges et des pommes, et de la coqueluche, c'est le même, la marche de l'expérimentation était nettement tracée. » Si ce champignon n'est pas dans les crachats de coquelucheux une moisissure banale, mais si sa présence est bien l'irréfutable témoignage de sa pathogénicité spécifique, ce même

champignon, quand il provient d'une orange ou d'une pomme et qu'il est entraîné avec l'air inspiré, doit produire la coqueluche avec ses quintes et ses crachats caractéristiques.

Sachant d'ailleurs que la coqueluche de l'adulte est une maladie relativement peu grave, Tschamer tenta de se la donner. Après avoir cessé pendant quatorze jours toute recherche sur les crachats de coqueluche, afin de se bien mettre à l'abri de tout soupçon de contagion par eux, n'ayant pas vu davantage aucun coquelucheux pendant ce temps, examinant pendant ces deux semaines ses moindres crachats sans y rien rencontrer que de normal, bien sûr alors de ne pouvoir avoir pris la coqueluche d'aucun coquelucheux, il commença son expérience.

Sur une orange quelconque achetée au marché, il prend à la pointe de l'aiguille deux points noirs, les écrase dans une soucoupe bien propre et bien sèche, et aspire fortement la poussière. L'inspiration de cette poussière ne provoque sur le moment aucune secousse de toux. Au quatrième jour, les premiers symptômes se montrent. C'est d'abord un léger chatouillement dans le cou, s'étendant jusque derrière le milieu du sternum, et qui ne devait cesser qu'avec l'apparition de la toux. Les crachats, rares, s'ils ne présentaient rien de particulier à l'œil nu, montraient dès ce jour même, au microscope, les grumeaux et les champignons caractéristiques. Au huitième jour, la toux quinteuse fit son apparition. A vrai dire les quintes ne furent jamais ni très pénibles, ni très nombreuses, puisqu'il n'y en avait que trois, quatre au plus dans les vingt-quatre heures; et ce qu'on observa fut bien plutôt une toux sans grand caractère qui n'amenait guère de crachats. Cet état dura dix

jours, pendant lesquels l'expectoration examinée chaque jour à l'œil nu et au microscope demeura ce que Tschamer l'avait vu chez tous les coquelucheux.

Le même résultat positif fut obtenu sur l'animal.

Si l'on fait de nouvelles tentatives d'inoculation, dit Tschamer, il faudra, pour tirer quelque conclusion d'un insuccès, en faire d'abord un grand nombre, puisque l'on sait bien que, dans la marche naturelle des choses même, tout sujet exposé à la contagion ne se contagionne pas. Si l'on peut aspirer une quantité relativement grande de poudre de champignon, il faut cependant faire attention qu'elle ne provoque pas immédiatement le reflexe d'un éternuement qui la chasserait toute entière.

Pour faire la coqueluche comme pour faire les autres maladies, les champignons agissent peut-être de façon chimique par les produits qu'ils sécrètent, mais surtout de façon mécanique, à la manière de corps étrangers. La coqueluche est une mycose de la muqueuse aérienne comme il y a des mycoses de la peau. Et la spécificité est créée moins par l'organisme même que par sa localisation. On pourrait objecter que tout champignon inspiré doit alors pouvoir déterminer la coqueluche, et qu'il n'en est pas ainsi. Mais on sait bien que tous les parasites n'aiment pas également un même terrain, et que, bien plus, suivant les individus, un même champignon arrivant sur une même région poussera ou ne poussera pas.

Le champignon parasite des oranges et des autres fruits, est cause de la coqueluche, et est connu des botanistes sous le nom de *Capnodium citri*.

Kurloff, bien qu'écrivant en 1897, revient au protozoaire. « De tout ce qui précède, conclut-il, on peut assez compren-

dre que je refuse un rôle pathogène quelconque à n'importe lequel des microbes qu'on a décrits dans la coqueluche ; mais je les crois la cause des infections secondaires si fréquentes dans cette maladie..... Si tant de microbiologistes ont échoué là où j'ai réussi, c'est parce que je me suis écarté de leur technique trop compliquée des colorations, des forts grossissements et des puissants éclairages. Avec les techniques anciennes, sans doute, l'œil des chercheurs avait-il vu déjà le parasite ; et s'il ne l'avait pas interprété, c'est que les connaissances étaient alors insuffisantes des organismes inférieurs ; mais Henke, Deichler, quand ils parlent de leurs protozoaires, ont eu en vue les mêmes que je décris dix ans après ».

Nous ne nous serions pas étendu si longuement sur la critique d'opinions qui pourraient paraître surannées, si, dans ces tous derniers temps, le chapitre des mycoses n'avait pas paru s'élargir considérablement. et si leur part de pathogénéité ne nous paraissait de jour en jour devoir être faite plus grande, depuis que la botanique et la pathologie nous ont appris à mieux connaître leur parasitisme (1).

Deichler remarque que l'infection coquelucheuse, étant une infection non sanguine, mais purement pulmonaire, toutes les tentatives pour la reproduire expérimentalement ont consisté à faire respirer aux animaux de l'air chargé de poussières de coqueluche, ou à leur faire ingérer des cra-

(1) Dubreuilh. — Des moisissures parasitaires de l'homme et des animaux. Arch. Med. Exp. 1891. N^{os} 3 et 4.

Poncet et Bérard. De l'actynomycose humaine, 1898.

Roux et Paviot (de Lyon). Parasitisme des centres nerveux par mycose. Presse médicale, 1898, N^o 40.

chats. Cette dernière méthode est moins fréquemment employée; mais il y en a des exemples non douteux; l'auteur lui-même a pu observer un chien qui, après avoir lappé le contenu d'un seau, où crachaient, pendant la récréation, les enfants d'une institution, tous atteints de coqueluche, eut des quintes très nettes de coqueluche. De plus, c'est là un fait intéressant puisqu'il montre que le parasite de la coqueluche arrive aux poumons, même quand il a été absorbé par l'estomac; que le suc gastrique ne s'oppose pas au développement du bacille; et que peut-être même il pourrait le favoriser, en ramollissant quelque membrane enveloppée, un peu comme cela se passe pour les œufs des helminthes.

« Afanassieff a injecté dans la trachée de jeunes chiens et de jeunes lapins, aussi bien que directement dans le poumon, des cultures pures de son microbe. Les animaux d'expérience tombèrent malades et moururent après avoir eu des accès de toux convulsive coqueluchoïde, du catarrhe bronchique et de la bronchopneumonie. A l'autopsie, il trouva dans le mucus des voies respiratoires une grande quantité de microorganismes, en culture pure, identiques à ceux qu'il avait injectés. » (Wurtz).

Cohn et Neumann, dans leur discussion, disent que leur streptocoque court n'était pas pathogène pour la souris blanche, tandis que l'injection d'un centimètre cube de culture fraîche de streptocoque long amenait presque toujours la mort en 24 heures. Les cocci se retrouvent en petit nombre dans le sang du cœur, en plus grande abondance dans la rate. Après ce passage sur l'animal, ils ne forment plus de chaînettes, mais seulement des diplocoques, et c'est seulement par l'ensemencement nouveau sur agar qu'on revient à l'aspect typique de chaînettes flexueuses.

Le faux diplocoque, au contraire du diplocoque long en chaînette, est en général, nous l'avons dit, inoffensif pour la souris blanche; une seule fois une injection sous-cutanée de 1/2 centimètre cube d'une culture de deux jours amène la mort dans la journée; le sang du cœur, le foie, le liquide péricardique plus abondant qu'à l'état normal, fournirent des diplocoques à la culture. Un lapin ne fut pas incommodé de l'injection intra-veineuse de 1,5 centimètre cube. Un cobaye qui reçut 1 centimètre cube dans la cavité péritonéale fut malade le lendemain, puis se rétablit.

Cohn et Neumann refusent toute signification au diplocoque de Ritter. Ils ont vu, dans un seul cas sur dix-huit, un microorganisme qui pourrait répondre à la description de Ritter; encore, était-il rare et accompagné de streptocoques. Dans deux autres cas, ils ont trouvé des microbes qui rappelaient celui de Ritter, mais qui s'en différenciaient nettement par la culture sur bouillon, et surtout par l'absence de ce caractère, presque pathognomonique pour Ritter, de la dureté cartilagineuse des colonies.

De même, ils ont pu rencontrer les bâtonnets d'Afa-nassieff; mais ils le tiennent, avec Ritter, pour un parasite banal. Ayant une fois trouvé, à côté des microbes provenant d'une pareille colonie de bâtonnets, une cellule épithéliale de la bouche, ils voient là une preuve encore de l'origine du bacille.

Quant à la critique même de ce travail de Cohn et Neumann, c'est à eux-mêmes que nous l'emprunterons. « Pour résumer notre travail (1), disons que ni le bacille

(1) Archiv. für Kinderheilkunde 1893, page 31.

d'Afanassieff ni le diplocoque de Ritter — et non plus le diplocoque que nous avons nous-mêmes décrit — ne nous paraît être la cause de la coqueluche. Ces diplocoques, il est bien probable, à voir les cultures, que ce ne sont pas des streptocoques; ce que nous avons déjà soupçonné, en constatant que la même parcelle de crachat, qui donne à l'examen extemporané des diplocoques, fournit en culture des streptocoques. Sans doute, pourrait-on donner cette interprétation que les diplocoques n'ont pas poussé, mais seulement les streptocoques; et qu'enfin il ne faut parler de streptocoque que si on a épuisé tous les moyens de contrôle. Mais il faut se rappeler que les streptocoques peuvent, chez l'homme comme chez l'animal, causer un nombre infini de maladies, et qu'aussi, ils existent, à l'état normal, sur la muqueuse des organes respiratoires, si bien qu'on les trouve dans toutes les maladies de ces organes, sans qu'ils y aient aucun rôle spécifique. Rappelons-nous aussi la présence constante des streptocoques dans la scarlatine, la diphtérie, la tuberculose. Et alors, nous les considérerons comme agents d'infection, nécessaires si l'on veut, mais secondaires, et non comme agents pathogènes spécifiques de la coqueluche ».

Koplik, par l'injection à une souris blanche d'une petite quantité d'une culture fraîche (1/2 centimètre cube) de son microorganisme, amène la mort en une semaine au plus et on trouve le bacille dans le sang. La rate peut être augmentée de volume, mais les poumons sont sains. Si on injecte une plus grande quantité (2 centimètres cubes) d'une culture plus âgée, la souris meurt en 24 heures avec une infiltration œdémateuse de tout le corps, mais une intégrité du poulmon et du cœur.

Un centimètre cube de cette même culture amène la mort en une semaine sans lésions déterminées.

Le cobaye ne paraît pas incommodé de l'injection sous-cutanée.

Le lapin maigrit, à la suite des injections sous-cutanées, tandis que, à la suite des injections intra-veineuses, il présente des arthrites et de la pyoémie.

Chez aucun des animaux d'expérience, il n'y eut de lésions ou de symptômes pulmonaires.

Quelques expériences ont été faites sur le cobaye et le lapin, non plus avec des cultures, mais avec les crachats, mais sans résultat.

Koplik conclut qu'il a retrouvé le bacille d'Afanassieff et que les légères différences entre les deux microbes proviennent des différences de technique.

Les tentatives d'inoculations de Czaplewski ont régulièrement échoué. Et, avec Hensel, ils ne comptent pas davantage réussir dans la suite; il y a là, disent-ils, quelque chose de comparable à ce qui se passe avec l'influenza-bacille.

A manier ces cultures Czaplewski s'est contaminé ayant présenté non pas une coqueluche typique, mais une infection catarrhale des voies respiratoires supérieures accompagnée de phénomènes généraux, et qui, pendant ses huit jours de durée, n'a eu qu'une journée de toux convulsive.

La bactérie polaire n'est pas le bacille d'Afanassieff : elle est beaucoup plus grande; ni le diplocoque de Ritter : ses cultures sont tout autres. On ne peut la rapprocher que de la bactérie autrefois décrite par Burger.

Spengler juge que c'est le bacille de l'influenza que Czaplewski et Hensel ont retrouvé et décrit comme bacille

de la coqueluche. Il leur reproche le lavage des crachats. Il n'y verrait quelque nécessité que dans les cas d'affections broncho-pulmonaires surajoutées, et il préfère, à l'exemple de Pfeiffer, prélever simplement avec le fil de platine, dans la partie, mieux liée du crachat.

Il reproche encore à Czaplewski et Hensel de n'avoir pas systématiquement fait les cultures, soit de première recherche, soit de contrôle, sur agar sanglant. Il juge que, depuis les recherches de Pfeiffer, c'est là une précaution qu'on n'a pas le droit de négliger dans quelque recherche microbiologique que ce soit, surtout portant sur les crachats.

Il relève une contradiction dans la description des colonies. Si elles sont semblables à des « gouttes de rosée », elles ne sont pas « gris-jaunâtre ».

Il voudrait plus de détails sur l'aspect des cultures successives. Il se demande pourquoi Czaplewski et Hensel choisissent comme milieu de culture le sérum sur qui poussent toutes les espèces microbiennes, ce qui rend l'isolement très difficile, au lieu que l'ensemencement direct sur gélatine permettrait à leur seul bacille de se développer.

Il croit, en somme, que Czaplewski et Hensel ont vu le P. B. décrit par Spengler depuis trois ans, mais qu'ils n'en ont pas obtenu de cultures pures.

Czaplewski a répondu à Spengler en exposant à nouveau tout le détail de ses recherches dans le *Centralblatt für bakteriologie und parasitenkunde* 1897, XXII, nos 22, 23, 24, 25, en y joignant des photographies de préparations que nous reproduisons plus loin; puis il a résumé son travail dans la *deutsch. med. Woch* 1898, et c'est là que nous prenons les détails qui suivent :

Il constate d'abord que Spengler confirme bien des points de sa communication : la ressemblance du bacille avec l'influenza-bacille, sa longueur deux fois plus grande.

Mais il ne croit pas que les formes filamenteuses soient fréquentes dans les crachats comme dans les cultures et il se demande s'il n'y a pas eu confusion avec des streptococques. Spengler parle ensuite de la grande ressemblance morphologique et biologique de I. B. avec P. B. Lui-même cependant signale une différence remarquable, car il est bien rare de voir I. B. prendre dans les cultures les formes allongées et former les chaînettes qu'a vues Spengler.

Puis il faut bien préciser, Spengler dit bacille, Czaplewski et Hensel n'ont pas employé ce mot qui leur paraît mauvais. Ils disent « bactérie polaire ». Ils n'ont pas affirmé non plus que cette bactérie fût l'agent pathogène de la coqueluche, bien que cela soit probable ; même ils avaient soin de dire : « Nous ne savons si les recherches des auteurs confirmeront les nôtres ; elles seules décideront si les bactéries par nous écrites se rencontrent dans tous les cas de coqueluche. »

Spengler reproche la comparaison « goutte de rosée ». Czaplewski et Hensel pensaient moins à la transparence de la colonie qu'à sa finesse. Sur agar ou sur agar sanglant, cette transparence est d'ailleurs extrême, celle du cristal ; et ce n'est que si les colonies deviennent très vigoureuses qu'elles se troublent un peu, comme font les colonies de pneumocoques.

La culture immédiate sur gélatine n'est pas chose si évidemment simple que le suppose Spengler. Tout le monde sait que certains microbes, qui ne poussent pas d'abord sur un milieu donné, s'y accordent ensuite quand ils sont

devenus plus vigoureux par passages successifs sur un milieu approprié.

Les cultures ont été absolument pures. Les bactéries polaires poussant bien sur tous les milieux, même sur la gélatine, il est évident qu'elles doivent pousser sur l'agar sanglant. Mais pourquoi Spengler ne les a-t-il pas fait passer de ce milieu sur d'autres. Dans l'espèce, ces cultures étaient même inutiles puisqu'elles avaient déjà été obtenues sur sérum, milieu où n'a jamais poussé l'influenza-bacille.

Pourquoi, demande Spengler, ne pas isoler d'emblée le bacille par la gélatine? Parce que s'il pousse sur gélatine ce n'est ordinairement qu'après passages successifs sur sérum; et d'ailleurs, tous les bactériologistes n'isolent-ils pas sur sérum le bacille de Loeffler qui pousse sur gélatine.

Vincenzi aussi bien que Spengler doute de la légitimité des cultures de Czaplewski et Hensel; il reproche à ces auteurs de n'avoir pas joint à leurs descriptions des microphotographies, de n'avoir pas poursuivi assez l'étude biologique du microbe. Quant à identifier, comme on a voulu le faire, la bactérie polaire de Czaplewski et Hensel du bacille de Koplik, cela lui semble impossible: il ne voit entre eux que des différences.

On va retrouver plus loin quelques nouvelles indications données par Czaplewski.

Si quelques-uns des microbes décrits ne l'ont été que trop imparfaitement pour qu'on les identifie, ou si leur réalité n'a pas été confirmée par les recherches subséquentes, il en est du moins, celui de Czaplewski et Hensel, celui de Koplik, celui de Spengler, qui présentent des caractères assez bien définis, mais lesquels, justement, le rapprochent

d'un microbe lui-même bien défini, l'influenza-bacille. Et cela est si vrai que nous avons vu, dans les critiques successives que s'adressent les chercheurs, le grand point de leur critique ou de leur justification, être toujours qu'ils ont confondu leur microbe avec le bacille de Pfeiffer, ou qu'ils l'en ont distingué.

Avant de reprendre rapidement les caractères distinctifs, différentiels, il faut bien dire que la seule histoire des épidémies de la coqueluche, et aussi quelque chose dans les allures cliniques de ces épidémies donnent forcément à penser qu'il y a des relations, peut-être très proches, entre la grippe et la coqueluche.

Il faut avouer que les descriptions du moyen-âge manquent de précision (la description de Willis, en 1682, est la première où la coqueluche soit celle que nous connaissons aujourd'hui), et peut-être pourrait-on dire que les historiens ont confondu la coqueluche avec les gripes épidémiques. Mais, moins qu'ailleurs, la confusion est ici probable si l'on songe que la coqueluche se marque et se spécifie, pour l'observateur le moins exercé, par ce symptôme si typique et parfois même si effrayant, la quinte. Ce serait dans l'histoire de la médecine et dans l'évolution naturelle des maladies, une hypothèse séduisante, que la coqueluche eût alors été si près de la grippe qu'elle a été la grippe même, se différenciant ensuite peu à peu de la modalité typique que nous décrivons encore aujourd'hui sous le nom de grippe.

Très près de nous, nous voyons les recherches bactériologiques précises sur la coqueluche commencer en Russie en 1887, au moment même où la grippe pénètre en Russie

pour commencer la grande épidémie européenne qui traverse l'Allemagne en même temps qu'on y décrit le bacille de la coqueluche, et arriver en France au moment où les auteurs français eux-mêmes l'étudient. Certes, le fort de l'épidémie de 1889 s'est épuisé en 1890, mais tous les médecins savent bien que la grippe ne nous a jamais quittés depuis lors, qu'elle se réveille à intervalles irréguliers par petits foyers épidémiques, et que bien des gens non malades ou malades mais non grippés, en conservent sur eux le germe. On peut dire que beaucoup de ceux qui vivent dans une salle d'hôpital, et les bronchitiques et les tuberculeux, rendent des crachats qui foisonnent de bacilles de Pfeiffer.

Dans les allures cliniques, il n'y a pas que des dissemblances. On pourrait surtout rapprocher la longueur de la coqueluche, véritablement interminable parfois, de la longueur de la grippe, non pas dans sa période aiguë, mais dans sa convalescence. Et ainsi l'histoire de la Médecine, la clinique d'il y a quatre cents ans et celle d'aujourd'hui, et notre bactériologie, se trouveraient d'accord pour faire de la coqueluche un syndrome erratique de la grippe.

Il y aurait, si l'on veut, entre l'agent pathogène de l'influenza et celui de la coqueluche, les mêmes différences que M. Netter a si bien mises en lumière entre le pneumocoque et le méningocoque : il y a entre le pneumocoque et le méningocoque des différences morphologiques qui seraient peu, si elles n'avaient avec elles des différences pathogènes.

En présence de telles contradictions dans les descriptions des auteurs, nous devons soumettre toutes les recherches jusqu'ici exposées à la critique de nos recherches personnelles.

Du 1^{er} Janvier au 31 Décembre 1898 il est entré dans le service de M. Netter à Trousseau 343 enfants atteints de coqueluche. Nous avons pu compulser toutes ces observations et faire directement celles qui concernent les enfants entrés depuis le 1^{er} Mars.

Pour ce qui est en particulier des constatations bactériologiques, ces constatations ne prennent toute leur valeur d'espèce que si on les compare aux constatations faites, dans des conditions identiques, au cours d'autres maladies, et que, les ayant ainsi comparées, on les puisse opposer. Alors le fait devient mieux qu'un fait : il porte en lui même son interprétation. Et voilà pourquoi nous avons également examiné un grand nombre de scarlatines et surtout de rougeoles et de broncho-pneumonies, puisque la rougeole a passé et passe encore aux yeux de certains médecins pour présenter une parenté très proche avec la coqueluche, et que la broncho-pneumonie est la complication la plus fréquente de cette coqueluche, celle aussi qui apporte le plus d'éléments étrangers dans la détermination de ce qui appartient à la seule coqueluche.

Nos constatations ont été faites, et pendant la vie et après la mort.

Pendant la vie, nous avons examiné les crachats, le suc pulmonaire, le suc pulmonaire retiré d'un foyer de broncho-pneumonie, les urines, le sang, le liquide céphalo-rachidien; après la mort, les mucosités bronchiques, les foyers de broncho-pneumonie, le sang, le foie, la rate, les ganglions trachéo-bronchiques, le bulbe et le pneumo-gastrique.

L'examen des crachats s'imposait évidemment d'abord.

Dans deux cas seulement, nous avons voulu nous procurer du suc pulmonaire, par l'aiguille de la seringue de

Pravaz plongée dans le tissu pulmonaire. Ce mode d'exploration se trouve légitimé quand il y a quelque foyer de broncho-pneumonie. Sans jamais le pratiquer dans le seul but de curiosité scientifique, nous avons eu plusieurs fois occasion d'y recourir : c'est quand un foyer soufflant présente une interprétation difficile, qu'on hésite à diagnostiquer un épanchement pleural ou une condensation pulmonaire ; dans ces cas-là, toujours utile au diagnostic, la fonction exploratrice se trouve souvent en même temps bienfaisante, et M. Netter nous a fait constater bien des fois qu'un lobe pulmonaire en condensation, imperméable à l'air, redevient perméable immédiatement après une simple piqûre ; et cela, autant et encore plus peut-être que dans la coqueluche, dans ces congestions pulmonaires si fréquentes chez les enfants, sans aucun trouble dans la santé qu'un peu de fièvre, si bien qu'on les appelle idiopathiques. Nous ne nous abusons pas d'ailleurs sur la valeur des renseignements bactériologiques que peut fournir une semblable exploration. Sans doute, elle a donné des résultats à plusieurs médecins, et Meunier (1) notamment a pu, grâce à ces ponctions pulmonaires, établir la nature grippale d'une série de congestions pulmonaires observées par lui dans le service de M. Hutinel, aux Enfants-Assistés. Mais c'est justement à ce propos que M. Netter (2) faisait à la méthode même des objections de valeur générale : l'ignorance où nous sommes du point exact qu'atteint l'aiguille, l'incer-

(1) Meunier. Société Médicale des Hôpitaux et Archives générales de Médecine 1897. N° 2, p. 130 ; n° 3, p. 288.

(2) Netter. Société Médicale des Hôpitaux.

titude où nous restons si notre ponction a ramené le micro-organisme pathogène d'un foyer malade ou le micro-organisme innocent et superficiel d'une surface alvéolaire saine.

C'est pour être complet que nous avons fait porter aussi nos recherches sur les urines. Car il apparaît bien, après de longues discussions, des observations cliniques ou expérimentales contraires (Wiasokowitsch 1886, Biell et Kraus 1889), que le passage des micro-organismes dans l'urine (1) n'est pas une loi générale de l'organisme ; que c'est un accident lié aux lésions du filtre rénal : « Ces lésions consistent non seulement dans l'altération des parois vasculaires produisant des hémorrhagies capables de faciliter le passage des micro-organismes, mais encore dans des lésions nécrobiotiques (tels que les abcès produits par le staphylocoque, des pseudo-tubercules produits par l'aspergillier et l'oïdium) qui s'accompagnent nécessairement d'élimination microbienne ». Nous ne pouvons donc nous attendre à rencontrer de micro-organismes dans l'urine des coquelucheux, puisque l'absence chez eux d'albuminurie légère même — c'est la règle — indique un rein sain.

Par contre, l'examen du sang s'imposait. D'une façon générale, l'examen bactériologique du sang dans les maladies infectieuses apparaît comme un mode d'exploration de plus en plus légitime, à condition qu'il soit entouré de minutieuses précautions (2). Dans ce même travail, par

(1) E. Sorel. Etude critique et expérimentale sur le passage des micro-organismes dans l'urine. Thèse Toulouse 1897.

(2) W. Kuhnau. Valeur clinique de l'examen bactériologique du sang dans les maladies infectieuses. Zeitschr. styg. u. infections. Krankh. 1897. Vol. XXV, n° 3, page 492.

exemple, que nous citions tout à l'heure, Meunier a rencontré, dans trois de ses cas de congestion pulmonaire grippale, des bacilles de Pfeiffer dans le sang ; et il est bien entendu qu'il ne s'agissait par là de quelque rare bacille englobé dans un globule blanc, mais bien d'une véritable septicémie. On voit combien c'est là une constatation importante qui va directement contre les idées défendues par Pfeiffer même. Sans doute, la coqueluche paraît-elle avoir moins de raisons que la grippe de faire une septicémie, car les symptômes de la première, plus limités, restent d'ordre pneumo-bulbaire. Mais des recherches analogues, déjà faites sur le sang des coquelucheux, avaient été publiées. C'est ainsi, par exemple, que Haushalter de Nancy a rapporté deux examens de sang de coquelucheux avec staphylocoques, et que Mosny a fait des constatations analogues.

J'aurais aimé à pouvoir examiner plus souvent le liquide céphalo-rachidien, comme on doit le faire dans toute infection qui porte son effort sur le système nerveux. Bien qu'il n'apparaisse guère que la ponction lombaire, pratiquée avec prudence, puisse amener des accidents, nous ne nous sentions en droit de la pratiquer qu'autant qu'elle pouvait avoir quelque utilité diagnostique ou thérapeutique immédiate. Au cours de l'épidémie de méningite cérébro-spinale qui règne cette année et que M. Netter a étudié dès les premiers jours, M. Netter a eu l'occasion d'éprouver et de signaler la valeur diagnostique de la ponction lombaire. Il a dû la pratiquer sur deux malades atteints de coqueluche qui présentaient tous deux des phénomènes nerveux graves : l'un mourut de méningite cérébro-spinale, l'autre de méningite tuberculeuse.

L'examen post-mortem des mucosités bronchiques et du sang s'imposait pour les mêmes raisons que chez le vivant; celui du foie et de la rate devait nous montrer si une septicémie, assez peu massive pour passer inaperçue à la prise du sang du vivant, pouvait se révéler par pullulation dans les organes.

L'examen du bulbe et aussi du pneumo-gastrique était légitime dans cette maladie à symptômes bulbaires après que MM. Barbier et Tollemier (1) avaient montré la présence fréquente dans les centres nerveux, et dans le mésocéphale notamment, du bacille diphtérique, et expliqué ainsi certaines paralysies, certains accidents, graves jusqu'à la mort, l'intoxication cardiaque et bulbaire.

La recherche des microbes dans les ganglions trachéo-bronchiques devrait être faite puisque l'état de ces ganglions a été incriminé comme cause première du spasme laryngé qui caractérise la coqueluche. La théorie de Guéneau de Mussy est dans tous les esprits, et l'adénopathie trachéo-bronchique de la coqueluche est enregistrée par tous les livres classiques. Mais il semble bien que cette hypertrophie a été, pour le moins, exagérée; aux autopsies de coqueluche broncho-pneumonique pure, nous avons bien vu les ganglions trachéo-bronchiques congestionnés, durs, rouge-sombre à la coupe; mais c'est seulement dans les cas de tuberculose ganglionnaire, que nous avons vu leur volume augmenté et parfois très augmenté — que cette tuberculose ganglionnaire parût (ce qui n'est pas ici la

(1) Barbier et Tollemier. Nouvelles recherches bactériologiques sur la diphtérie: présence du bacille dans les viscères et les centres nerveux. Société médicale des hôpitaux, 29 octobre 1897.

question)(1) primitive ou bien secondaire à une lésion pulmonaire tuberculeuse homologue. Mais surtout, il ne faut pas s'attendre à rencontrer dans les autres infections pulmonaires des microbes dans les ganglions. C'est chose bien connue depuis les premiers travaux de bactériologie et d'anatomo-pathologie sur l'érysipèle, que le microbe, absorbé au niveau de l'origine des lymphatiques, est englobé et détruit par les cellules lymphatiques, avant même qu'il n'ait atteint le ganglion; ou que, s'il peut l'atteindre, il y est bientôt assailli par quelqu'un des leucocytes qui y naissent en masse; et que c'est dans les seuls cas d'infection très virulente ou très massive, que le ganglion se laisse franchir, devenant même alors un foyer secondaire de pullulation microbienne. F. Besançon et Marcel Labbé ont naguère précisé expérimentalement ce mode de réaction et ce rôle des ganglions lymphatiques dans les infections (2). — On comprend que, moins qu'une autre, l'infection bronchique ou pulmonaire de la coqueluche ne doit être assez virulente ou assez massive, pour que ses microbes puissent arriver jusqu'aux ganglions.

Dans toutes ces recherches, je me suis conformé aux techniques classiques, mais aussi j'ai appliqué pour la première fois à l'étude de la coqueluche la technique des cultures en sac, déjà utilisée à l'Institut Pasteur depuis quel-

(1) Voyez Küss. Thèse Paris 1898.

(2) F. Besançon et M. Labbé. Etude sur le mode de réaction et le rôle des ganglions lymphatiques dans les infections expérimentales. Arch. de Méd. expérimentale 1898, n° 2 et n° 3, page 389.

années et qui a donné entre les mains expérimentées de si beaux résultats.

On sait par exemple comment MM. Nocard et Roux (1) ont pu, grâce à cette précieuse méthode, cultiver le microbe de la péripneumonie. C'est bien lui, puisque inoculée, une goutte de culture reproduit la maladie ; mais c'est lui dans le sac seulement, puisqu'il ne pousse par aucun autre procédé de culture (directement ou après les sacs) et que c'est un microbe dont la petitesse est telle que les détails n'en sont visibles avec aucun de nos grossissements actuels. Et voici comment ils s'expriment : « La détermination de l'agent spécifique du virus péripneumonique, son isolement et sa culture constitueraient donc un progrès considérable. Malheureusement, tous ceux qui se sont attelés à cette étude — et ils sont légion ! — y ont échoué ».

« Nous avons pour notre part fait de nombreuses tentatives et depuis bien longtemps ! Elles sont toutes restées infructueuses. Quand elle a été recueillie purement, dans les sacs lymphatiques péri-lobulaires ou sous-pleuraux, la sérosité péripneumonique la plus virulente peut être ensemencée *dans tous les milieux usuels*, à l'air ou dans le vide, sans jamais donner aucune culture. De même, on ne réussit pas à y colorer par tous les procédés connus, aucun élément microbien.

« Nous avons donc renoncé à toute tentative de culture, quand parut le mémoire de MM. Metchnikoff, Roux et Salimbeni (2) sur la toxine et l'antitoxine cholériques. Les

(1) Nocard et Roux. — Le microbe et la péripneumonie (avec la collaboration de MM. Borel, Salimbeni et Dujardin-Beaumetz) Annales de l'Institut Pasteur, 25 avril 1898, page 240.

(2) Annales de l'Institut Pasteur, 1896, page 257.

résultats que leur avait donnés l'emploi des cultures *in vivo* à l'aide de sacs de collodion, nous rendit l'espoir de succès.

Nous rappellerons, en quelques mots, les principes et la technique de cette ingénieuse méthode de culture.

On prépare de petits sacs de collodion à paroi très mince : après les avoir stérilisés à l'autoclave, on y introduit quelques centimètres de bouillon,ensemencé au préalable avec une trace du liquide virulent à étudier ; on les ferme exactement, puis on les introduit dans le péritoine d'un animal neuf, cobaye, lapin, chien, mouton, vache, etc. On apprend vite à exécuter purement toutes ces manipulations, et, pas un instant, l'animal ne paraît souffrir, soit de l'opération, soit de la présence des sacs dans la cavité péritonéale.

Après un temps variable depuis quelques jours jusqu'à plusieurs mois, suivant la nature du microbe étudié, on sacrifie l'animal, on trouve le sac logé en quelque coin de la cavité péritonéale, enveloppé d'une couche plus ou moins épaisse de fibrine et de cellules, ou de tissu fibreux jeune, dont on l'énuclée aisément.

Quand l'animal d'expérience et le liquide de culture ont été convenablement choisis, on obtient des résultats surprenants dont, pourtant, l'interprétation est aisée.

La paroi de collodion offre une barrière infranchissable aux microbes comme aux cellules ; les microbes ne peuvent sortir du sac, mais ils peuvent s'y multiplier en toute sécurité, car les cellules ne pouvant y pénétrer, ils sont à l'abri de la phagocytose. D'autre part, cette paroi impénétrable aux microbes et aux cellules est perméable aux liquides comme aux substances dissoutes ; elle forme une

membrane osmotique ; à son niveau s'établissent des échanges qui modifient profondément la composition primitive du liquide emprisonné ; des substances élaborées par le microbe peuvent diffuser au dehors, et, quand elles sont suffisamment actives, ou l'animal suffisamment sensible, elles peuvent entraîner la mort du sujet ou des accidents d'intoxication plus ou moins graves, sans qu'un seul microbe ait envahi les tissus. En tous cas, les conditions réalisées dans le sac sont favorables à la culture, l'auto-intoxication microbienne se trouve diminué, sinon supprimé ; enfin, des produits venus de l'organisme du sujet pénètrent dans le sac, qui peuvent être utiles au microbe ; c'est le cas le plus fréquent ; aussi, quand on ouvre le sac, y trouve-t-on d'ordinaire une culture d'une richesse invraisemblable.

« Ce procédé, disent les auteurs, est très commode pour conserver les microbes fragiles, et il réussit avec beaucoup d'espèces ».

« Peut-être réussirait-il avec le virus péripneumonique. L'événement confirma nos prévisions.

« Des sacs de collodion, remplis de bouillon ensemencé, au préalable, avec une trace de sérosité pneumonique, fermés avec soin et insérés dans la cavité péritonéale de lapins, contiennent, après 15 à 20 jours, un liquide opalin, un peu louche, légèrement albumineux. Ce liquide ne renferme ni cellules, ni bactéries cultivables sur les milieux usuels. En revanche, l'examen microscopique y montre, à très fort grossissement (environ 2,000 diamètres) et à un puissant éclairage, une infinité de petits points réfringents et mobiles, d'une si grande ténuité, qu'il est difficile, même après coloration, d'en déterminer exactement la forme.

Si on a eu le soin d'insérer dans le péritoine du même lapin un deuxième sac de collodion renfermant du bouillon, *identique, mais non commencé*, on peut s'assurer que les modifications éprouvées par le liquide du premier sac ne sont pas dues purement et simplement aux échanges osmotiques qui se sont opérés au niveau de la paroi ; on constate, en effet, que le liquide du sac *témoin* a conservé sa transparence et sa limpidité primitives.

« En réalité, les points mobiles et réfringents du liquideensemencé, si nombreux qu'en dépit de leur extrême finesse, ils ont rendu ce liquide opalescent, sont des êtres vivants qui ont pullulé à la faveur des modifications subies par le liquide de culture, et grâce à l'obstacle opposé par la paroi de collodion à l'action phagocytaire.

Ce qui le prouve, c'est que si l'on insère dans le péritoine d'un deuxième lapin deux sacs de collodionensemencés, le premier avec une trace du liquide opalin ainsi obtenu, le deuxième avec quelques gouttes du même liquide, *préalablement chauffé*, celui-ci se comporte identiquement comme le sac *témoin* de tout à l'heure ; son contenu reste limpide et transparent, tandis que l'autre présente bientôt l'opalescence et les innombrables points réfringents décrits plus haut ; le chauffage avait tué les germesensemencés.

« Il s'agit donc bien d'un microbe spécial qui a pullulé en cultures successives dans le milieu que ces échanges osmotiques ont créé, chez le lapin, à l'intérieur du sac de collodion. »

Pour prélever des échantillons, il faut et il suffit, pour se mettre à l'abri des causes d'erreur, d'une rigoureuse pro-

preté. Les crachats recueillis dans une quinte naturelle ou provoquée, sont reçus dans un vase stérilisé, puis lavés suivant la méthode de Koch et Kitasato. Nous ne pouvions songer à aller chercher la mucosité presque dans le larynx, comme l'ont fait Cohn et Neumann. Les crachats de coqueluche ne sont pas homogènes; au milieu de mucosités filantes, le coquelucheux rend des masses muco-purulentes ou franchement purulentes. Le lavage laisse les crachats purulents homogènes, et l'ensemencement est alors facile; au contraire, il associe le crachat muco-purulent, et il peut être alors très difficile de charger sur le fil de platine la particule plus épaisse qu'on désire.

Rien de spécial à dire du prélèvement du sac pulmonaire.

Pour recueillir les urines on fait pisser l'enfant, le gland et le méat étant préalablement lavés dans un tube stérilisé.

Le sang doit être, dans tous les cas, pris à la veine. Meunier recommande de piquer au travers d'une pointe de feu superficielle. Il nous a toujours paru que la désinfection de la peau par un bon lavage au savon puis au sublimé, puis à l'éther, était suffisant. Nous n'insistons pas sur l'inanité des renseignements que peut donner le sang, pris au doigt. Malgré toutes les précautions d'asepsie, le sang au moment de la prise, peut toujours entraîner des staphylocoques ou d'autres pyogènes qui se trouvent, non seulement à la surface, mais encore dans les glandes de la peau.

La ponction lombaire est pratiquée suivant les règles ordinaires.

Les mucosités bronchiques sont prises dans les bronches de tous calibres.

Le sang sur le cadavre est pris dans le cœur à travers le myocarde, préalablement brûlé d'une lame rougeie.

Les foyers de broncho-pneumonie, les échantillons de foie, de rate, les ganglions, sont, de même, brûlés à leur surface avant qu'on y plonge le fil de platine stérilisé.

Le bulbe est séparé de la protubérance et de la moelle, ouvert en son milieu, dans le sens longitudinal, creusé d'un godet aux points où l'on doit plonger le fil (à la partie supérieure, puis à la partie inférieure de chaque olive), avec le tranchant ou la pointe d'une lame rougeie.

Le pneumo-gastrique est tendu par deux épingles sur une plaque de liège. On brûle la surface à une extrémité ; et, par cette surface brûlée, on introduit le fil de platine en plein nerf, on le pousse dans la gaine, puis on le ramène, et ainsi plusieurs fois sans sortir de la gaine, comme si on ramenait le névrilème.

Les cultures ont été faites en aérobie sur agar, agar sanglant, bouillon, bouillon lactosé, lait, gélatine ; en anaérobie ; et enfin par le procédé des sacs. On sait que dans la délicate technique des sacs la moindre précaution a son importance, le tube qui va servir de moule doit être bien calibré, lisse et sec, le collodion, non riciné, devra avoir cette belle consistance sirupeuse qu'il prend au bout de quelques heures qu'on l'a versé dans un verre à pied et recouvert d'une soucoupe. Pour stériliser les sacs, il vaut mieux prolonger le séjour à l'autoclave sans dépasser 110° que d'atteindre 115 ou 120 pour abréger. Dans ce dernier cas, en effet, on retire des sacs ridés et ratatinés par le refroidissement et qui, comme parcheminés, se prêteront mal ; nous l'avons éprouvé, aux mouvements osmotiques. Dans toutes les manipulations nécessaires pour emplir le sac de

liquide de culture et pour le boucher, rien n'est plus à craindre que d'ensemencer le sac. Quant au liquide de culture, pour être bien sûr qu'il contenait un échantillon organique prélevé avec asepsie, nous en faisons toujours au moins deux parts : l'une pour le sac, l'autre, témoin, pour culture à l'étuve.

L'introduction du sac dans le péritoine du lapin ne paraît guère demander de précautions particulières, que la rapidité. On peut faire 10 à 12 lapins à l'heure. Nous n'avons jamais eu d'accidents de péritonite par le fait de l'opération même, mais seulement, quand un heurt ou une plicature brusque du fait des soubresauts de l'animal, amenaient une rupture ou seulement une éraillure du sac. Dans ce cas, on observe soit une péritonite généralisée qui, en 24 ou 48 heures, tue l'animal en septicémie, soit une péritonite localisée, bien supportée en somme et qui montre à l'autopsie, le sac enkysté par des fausses membranes réactionnelles au milieu d'un magma crémeux. Ce magma contient, en général, du coli.

Nous laissons au minimum huit jours entre le moment de l'introduction du sac et celui de son ouverture.

Nous n'avons jamais observé que les animaux souffrissent du développement des microbes dans le liquide osmotique du sac. Il n'y a absolument rien de comparable à ce que rapportent MM. Nocard et Roux pour le microbe de la péricnemonie : « Le plus souvent, les lapins sont très amaigris au moment où on les sacrifie ; parfois même, ils succombent avant le jour fixé pour l'autopsie ; ils sont alors dans un état de cachexie profonde ; ils n'ont plus que la peau et les os ; l'autopsie ne révèle pourtant aucune lésion organique appréciable ; le sang et la pulpe des paren-

chymes, ensemencés dans des milieux variés, même en sac de collodion, ne donnent pas de culture; il s'agit donc, selon toute probabilité, d'une intoxication due à la diffusion, en dehors du sac, de produits élaborés par le microbe ».

C'est d'ailleurs la règle presque générale que les animaux supportent sans en paraître aucunement incommodés les cultures qu'ils portent, puisque c'est devenu, à l'Institut Pasteur, le procédé ordinaire pour la conservation des espèces microbiennes, que d'en confier ainsi une culture au ventre d'un lapin : on évite par là l'ennui et le souci des fréquents repiquages.

Quand on ouvre le sac, on prélève quelques gouttes qu'on ensemence sur milieux variés; et, avec le reste, on remplit un second sac : car il peut être nécessaire, pour obtenir des cultures, de confier ainsi le liquide aux deux, trois ou quatre sacs de lapins successifs.

De toutes ces recherches, il ressort que nous avons rencontré soit dans les crachats, soit dans les différents tissus des coquelucheux, des microorganismes variés.

Le suc pulmonaire et les foyers de broncho-pneumonie ont montré des pneumonocoques, des streptocoques, des pneumo-bacilles, suivant une fréquence qui ne diffère pas de celle que relève Mosny (1) dans sa thèse, qu'ont retrouvée les auteurs qui ont depuis apporté leurs statistiques ; que dès 1889, Neumann (2) d'une part Netter (3) de l'autre

(1) Mosny. — De la broncho-pneumonie. Thèse Paris 1897.

(2) Neumann. — Bacteriologischer Beitrag für Pœtologie der Pneumonien in. kundesalter Sahrbuch für kinderheilden, t. XXX, 1889, page 233.

(3) Netter. — Compte-rendu, Soc. Méd. des hôpitaux, 1889, page 330.

avaient établies. Voici, par exemple, les proportions données par M. Netter. Il a trouvé, isolés ou associés, dans 50 cas de broncho-pneumonie : le streptocoque 21 fois, le pneumocoque 14 fois et le pneumo-bacille 20 fois.

Les urines n'ont jamais cultivé.

Le sang du vivant, sur 60 prises, n'a donné 10 fois une culture, soit de streptocoque soit de staphylocoque. Loin de conclure, comme a pu le faire Haushalter, de deux cas seulement à une septicémie régulière, nous n'hésitons pas à incriminer une faute de technique que rend toujours facile l'indocilité de l'enfant. Nous venons de parler là de 10 cas qui ont cultivé à la première culture. Nous incriminerons aussi quelque faute de technique dans les cas de culture qui, au bout d'un ou deux sacs, présentaient du staphylocoque, par exemple, alors que la culture témoin de l'étuve restait pure. Cette contamination de nos sacs est survenue un assez grand nombre de fois sur les vingt échantillons que nous avons ainsi traités. Pour le sang mis en sac une cause particulière d'erreurs encore est la contamination dans le ventre même du lapin par le coli; sans doute, suffit-il pour que le coli passe de l'intestin dans le sac, de la moindre éraillure de l'un ou de l'autre.

Nous voyons donc là autant de causes d'erreur et nous disons que la culture du sang coquelucheux ne nous a jamais donné de culture spécifique; et cela, bien que nous ayons soin d'ensemencer nos milieux, non pas de quelques gouttes seulement où auraient pu manquer le micro-organisme rare d'une septicémie légère, mais de véritables quantités massives, un ou deux centimètres cubes. De même, il faut avoir soin d'agiter fortement le tube quand on vient de verser le sang dans le bouillon: sang et bouil-

lon se mélangent alors exactement; on aurait dans le cas contraire, au fond du tube, un caillot dont les mailles emprisonnent tous les éléments du sang, tandis que le bouillon reste autour de lui et au-dessus parfaitement clair.

Les ganglions trachéo-bronchiques ne nous ont jamais donné de culture.

Le pneumo-gastrique n'a jamais cultivé non plus, quelle que soit la hauteur à laquelle on prélève l'échantillon, proximité du poumon ou proximité du bulbe.

Le foie et la rate nous ont donné soit des staphylocoques, soit des streptocoques (plus souvent) en culture pure ou associée. Il n'y a rien là que d'ordinaire, puisque on sait bien que ce sont les organes, le foie surtout, les premiers envahis par l'affection cadavérique.

Mais ce qui mérite l'attention, c'est la présence presque constante du streptocoque dans le bulbe. Sur quinze examens de bulbe, nous l'avons trouvé douze fois. Quand il existe, c'est toujours à l'état de pureté; et quand il n'existe pas, c'est que le bulbe est stérile, il n'y a pas d'autres microbes. Au contraire de ce qu'on aurait pu être en droit de supposer d'abord, ces streptocoques bulbaires de la coqueluche ne paraissent en rien constituer une race spéciale. Et il est facile de l'assurer par les passages successifs sur les milieux ordinaires, et par expérimentation, qu'ils ne diffèrent en rien des streptocoques rencontrés dans les autres autopsies. Nous avons examiné, au même point de vue, le bulbe de six autres enfants morts d'affections diverses; nous avons rencontré trois fois le même streptocoque, ce qui nous paraît bien une preuve encore de la banalité de l'infection. Par contre, jamais dans nos quinze cas, nous n'avons trouvé infectée quelque autre partie de

l'encéphale. Et cette vulnérabilité du bulbe opposée à la résistance des autres centres nerveux apparaît, en somme, comme un phénomène inexplicable, mais d'ordre général, puisque MM. Barbier et Tollemmer, cherchant le bacille de Loeffler dans le bulbe des diphtériques, y avaient remarqué déjà la fréquente présence du streptocoque associé au bacille ou isolé, alors qu'il manque ailleurs.

Il est d'ailleurs impossible de déterminer si quelque région bulbaire plutôt que telle autre appelle le streptocoque. Nous avons pu voir dans les cinq ou six tubes d'ensemencement que nous faisons toujours des différentes régions d'un même bulbe, cultiver tantôt tous les tubes, tantôt tel ou tel seulement, mais cela, au hasard, pourrait-on dire, et non suivant telle ou telle région. Nous aurions voulu voir s'il est possible que le streptocoque ait, *in vitro* même, des cultures plus abondantes sur la substance nerveuse, comme le bacille de Pfeiffer, par exemple, exige pour pousser la présence du sang. Nous avons dans ce but, ensemencé comparativement des tubes de bouillon simple, et des tubes de bouillon additionné d'une particule de substance nerveuse finement broyée (en même temps qu'un tube témoin pareillement additionné de la même substance nerveuse était porté à l'étuve), mais nous n'avons pas observé de différences notables dans l'accroissement des microbes.

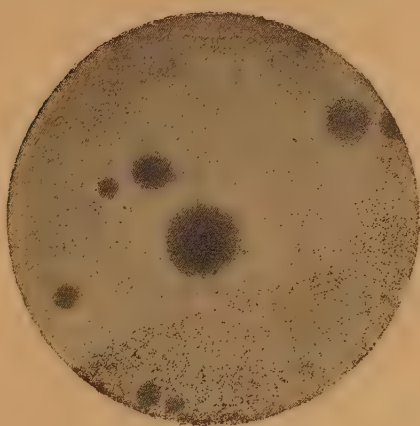
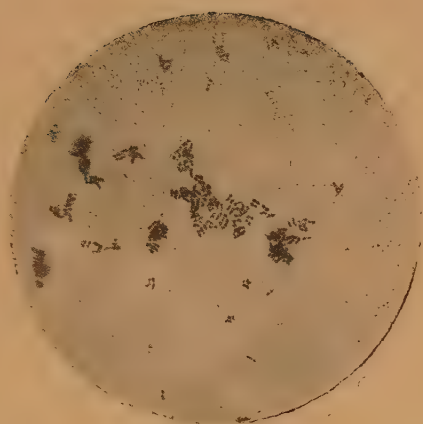
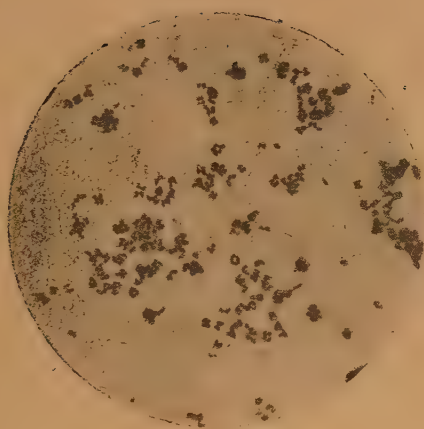
Le liquide céphalo-rachidien n'a rien donné (le méningocoque, isolé dans un cas par M. Netter, est à l'actif de la méningite cérébro-spinale).

Pour ce qui est des mucosités bronchiques et des crachats, nous avons rencontré à côté des formes microbiennes banales telles que le streptocoque ou le pneumocoque surtout

une espèce microbienne qui nous semblait, de tous points, répondre à la description de Czaplewski. Désireux de vérifier l'analogie qui nous apparaissait ainsi, nous nous sommes adressé à Czaplewski lui-même, en lui demandant de nous envoyer un de ses propres échantillons. Czaplewski a eu la grande amabilité, dont nous lui sommes très reconnaissant, de vouloir bien nous confier un tube de son bacille. Et nous avons pu nous convaincre ainsi que c'est bien le même bacille que nous avons isolé. Et les réactions morphologiques et biologiques qu'il nous reste à exposer doivent s'entendre aussi bien du microbe envoyé d'Allemagne, que de celui par nous toujours rencontré à Trousseau, dans les trente cas que nous avons suivis à ce point de vue : la bactérie polaire de Czaplewski.

L'auteur allemand voulait bien nous donner quelques conseils que nous avons été heureux de suivre.

« La culture de bactérie polaire que je vous envoie, nous écrivait Czaplewski, est la 43^e génération du cas n° 37 de notre communication. Si vous voulez la cultiver, je vous demande de l'ensemencer largement sur sérum. Naturellement, cet échantillon s'est un peu modifié pendant sa vie de laboratoire et en quelque chose accommodé à une vie de saprophyte. Ne soyez pas surpris des formes diverses que le microscope vous montrera suivant les milieux de culture : la morphologie est assez variable. On peut avoir des bactéries polaires très courtes, et sur d'autres milieux de culture, des formes assez longues qui rappellent le bacille de la diphtérie ». Czaplewski nous envoyait en même temps les figures jointes à sa dernière publication allemande et qui répondent aux reproches formulés par Spengler et Venenzi.



Ce sont ces figures que nous devons à l'obligeance de M. Czaplewski que nous reproduisons ici.

Czaplewski croirait volontiers que le coccobacille de Vincenzi, le pseudo bacille de l'influenza de Spengler, ne s'éloigne de la bactérie polaire que par des différences secondaires, que suffisent à expliquer les différences de milieux de cultures.

Nous avons rencontré ce microbe exclusivement dans les crachats. La partie la plus favorable à sa recherche est le grumeau muqueux qu'on trouve en suspension dans la mucosité filante de la quinte. Dans quelques cas, la culture faite avec cette partie du crachat est pure dès le premier tube ; mais, bien plus souvent, elle contient d'abord quelque impureté, même si l'examen extemporané avait montré la bactérie polaire en abondance telle quelle apparaissait dans la préparation, à l'exclusion de toute autre forme microbienne. D'une façon générale, on peut dire que l'abondance des bactéries mesure assez bien le nombre des quintes, mais c'est là un parallélisme qui est loin d'être absolu. Parmi les trente cas que nous avons pu suivre, celui qui nous a montré la bactérie à la date la plus rapprochée du début était au 7^e jour de la bronchite initiale et les quintes devaient apparaître quatre jours plus tard : c'est ce même petit malade chez qui nous avons pu suivre, dès cette date, la courbe de la leucocytose. Le plus grand nombre des microbes sont extra cellulaires ; mais on en voit aussi quelques-uns intra cellulaires sans qu'on puisse, comme Pfeiffer l'a signalé pour l'influenza, et comme il est facile de le vérifier dans cette maladie, conclure que l'inclusion intra cellulaire est plus fréquente à la fin de la ma-

ladie, comme si c'était là la preuve manifeste de la supériorité prise par les phagocytes.

C'est un microbe polymorphe, puisqu'on a vu déjà que Czaplewski attirait notre attention sur les formes très longues qu'il peut prendre dans les vieilles cultures (et l'auteur allemand insiste sur ce point dans une seconde lettre), tandis que la forme typique le rapproche beaucoup du cocco bacille de Pfeiffer. Le corps microbien se charge plus fortement de la matière colorante à ses deux extrémités, le centre restant plus pâle, d'où le nom de « *bactérie polaire* ». La bactérie polaire se colore bien par les couleurs d'aniline. Le Ziehl dilué donne de très jolies figures. Pour ce qui est du Gram, Czaplewski dit qu'elle le prend dans les cultures fraîches et qu'elle le perd dans les cultures plus anciennes. Nous n'avons pas vérifié cette dernière assertion, et toutes nos cultures ont toujours gardé le Gram. Peut-être Czaplewski entend-il parler de cultures beaucoup plus anciennes que celle que nous avons éprouvées; la vitalité, brève, ne dépasse pas le douzième jour. Au point de vue de la microbie générale même, c'est là quelque chose de bien insolite que ce microbe qui tantôt garde le Gram et tantôt le perd, et l'on pourrait se demander s'il n'y a pas eu dans les cas analogues quelque cause d'erreur, une culture mixte par exemple, dont le premier élément, plus précoce, colorable au Gram, est ensuite étouffé par un second élément qui ne prend pas le Gram. Une des impuretés les plus fréquentes dont nous avons le plus de peine à nous débarrasser était justement le coli.

La culture sur bouillon ne donne qu'un très léger trouble; mais dans la partie inférieure du tube, se forment des filaments ténus et blanchâtres qui s'éparpillent quand on

secoue. Sur agar, les colonies sont rondes, isolées, ne se réunissant pas, plus grandes que celles de Pfeiffer, claires mais moins transparentes. Elles poussent plus abondamment sur agar sanglant, mais ce n'est pas encore là le milieu de prédilection. C'est sur sérum que les colonies arrivent à prendre leur développement le plus large; elles dépassent en 48 heures le trait d'ensemencement et arrivent rapidement à constituer une couche continue, épaisse, d'aspect blanc opalescent; c'est ainsi que se présentait le tube échantillon de Czapslewski. La bactérie pousse sur gélatine, mais difficilement; au bout de huit jours on voit à peine quelques petites colonies. Le développement est plus rapide, si, au lieu d'ensemencer directement la gélatine par le crachat, on ne l'ensemence qu'après passages successifs sur les autres milieux.

Aucune de ces cultures ne donne jamais d'odeur.

La bactérie est anaérobie facultative.

Le passage en sacs ne la modifie ni dans sa forme, ni dans ses propriétés biologiques.

Il faudrait, pour compléter l'étude du microbe, rechercher sinon à définir, du moins à recueillir grossièrement, la toxine. Nous n'avons pas abordé cette partie de notre étude, mais personne ne l'a faite. Griffiths dit bien avoir isolé des ptomaïnes spécifiques de la coqueluche comme de la rougeole (1). Nous ne citons ces recherches qu'à titre de document. Au point de vue purement chimique, la formule attribuée par Griffiths aux ptomaïnes par lui isolées paraît

(1) Griffiths. Compte rendu de l'Académie des Sciences 1894 page 146. « Les ptomaïnes de quelques maladies infectieuses. — Note présentée par M. Armand Gautier.

si peu probable à M. Armand Gautier que dans son livre (1), il ne l'a transcrit qu'avec un point d'interrogation. Puis, Griffiths donne comme recherches confirmatives les résultats analogues par lui obtenus, en traitant les cultures d'Afanassieff. Enfin, toutes ces recherches de toxines dans les urines sont bien grossières au point de vue physiologique. C'est traiter les déchets microbiens en bloc au lieu que la toxine a certainement, comme les poisons minéraux (arsenic), et de même que l'antitoxine, des lieux d'élection (2) où il faudrait la chercher de préférence.

Griffiths — après l'exposé de ses recherches sur les urines de la rougeole qu'il conclut par ces mots : « la ptomaïne en est très vénéneuse; administrée (?) à un chat, elle produit une forte fièvre et la mort dans les 36 heures » — arrive à la coqueluche : « la ptomaïne qu'on extrait des urines des coquelucheux (3) est une substance blanche, cristalline, soluble dans l'eau. Elle forme un chlorurate et un chlorhydrate. Elle donne un précipité blanc avec l'acide phosphomolybdique; un précipité jaune avec l'acide picrique; un précipité marron avec le tanin.

Les analyses de cette ptomaïne ont donné les résultats suivants qui nous conduisent à la formule : $C^5H^{19}AzO^2$.

(1) Armand Gautier. Les toxines.

(2) Dziarsgowski. Sur la teneur en antitoxine des liquides des différents organes du corps des chevaux immunisés contre la diphthérie. Arch. f. exp. path. und pharm. tome XXXVIII, page 186 — 1897.

(3) Griffiths dit avoir toujours employé pour l'extraction des ptomaïnes la méthode générale de Gautier (compte rendu Acad. des Sciences 1894, page 113 et 656).

	Trouvé			Calculé p ^r C ⁵ H ¹⁹ Azo ²
	I	II	III	
Carbone . . .	48,11	48,05	»	48
Hydrogène . .	15,23	15,51	»	15,20
Azote	»	»	11,31	11,20
Oxygène . . .	»	»	»	25,30

« Le bacille que M. Afanassieff a trouvé dans les crachats de la coqueluche est promptement cultivé sur les plaques où il forme de petites colonies brunâtres. Cette espèce grandit aussi sur la pomme de terre, et forme des stries sur gélatine ou gélose. Le bacille d'Afanassieff produit la même ptomaïne (C⁵H¹⁹Azo²) que j'ai extraite des urines des coquelucheux.

Les deux ptomaïnes qui font le sujet de ce mémoire (rougeole, coqueluche) ne se rencontrent pas dans les urines normales, elles sont donc bien formées dans l'économie au cours de ces maladies ».

Mais nous savons aujourd'hui que les réactions les plus délicates et les plus fixes qui caractérisent un microbe doivent être recherchées dans les réactions physiologiques.

Nous avons d'abord voulu savoir si le sérum coquelucheux agglutine le bacille de Czaplewski. Pour ce qui est de la réaction extemporanée, les microbes en suspension sont après vingt minutes de contact, en partie précipités par le sérum normal aussi bien que par le sérum coquelucheux; tout au plus, dans un certain nombre de cas, aurait-on pu noter une différence dans la proportion; nous avons vu, par exemple, le sérum coquelucheux précipiter au 1/50^e,

tandis que le sérum normal n'agit jamais à moins du $1/25^e$. Par le procédé de l'étuve (ensemencements dans un bouillon additionné de sérum normal ou coquelucheux) nous n'avons jamais obtenu de résultats.

Nous avons tenté aussi d'étudier avec la bactérie polaire les réactions spécifiques qu'à observées J. Kraus (1) en traitant les cultures filtrées de choléra, de fièvre typhoïde et de peste par les sérums homologues. Cet auteur a constaté que si on laisse pendant 24 heures ces cultures préalablement filtrées puis (après qu'on a constaté leur état désormais parfaitement) stérile additionnées chacune de leur sérum homologue (sérum de chèvre immunisé contre le choléra pour les cultures cholériques, sérum typhique pour les cultures typhiques, sérum de cheval immunisé contre la peste pour les cultures pesteuses), le liquide se trouble et un dépôt se forme au fond du vase. L'addition aux cultures filtrées d'un sérum non homologue ou d'un sérum normal ne donne pas lieu à la formation d'un précipité. Nous n'avons observé rien de pareil sur une culture de bactérie polaire filtrée et traitée par le sérum coquelucheux.

Enfin, restait à tenter la réaction physiologique par excellence : l'expérimentation sur l'animal. Nous n'avons pris que six lapins, parce que la réaction obtenue chez eux a toujours été parfaitement analogue à elle-même sans réaliser, d'ailleurs, en rien, la coqueluche. — L'injection sous-cutanée est inoffensive. — L'inoculation intra-pulmonaire a amené une fièvre qui a atteint son acmé, $39^{\circ}5$, le matin du second jour, et qui était tombée complètement le

(1) J. Kraus. Wien. med. Wochens. 1897, 13 Août, n° 32, page 736.

soir du cinquième. Les animaux n'ont pas toussé ; ils continuaient à manger et n'ont pas sensiblement maigri. — Les inhalations pratiquées en exposant à plusieurs reprises le nez du lapin au jet d'un vaporisateur n'amenait qu'une fièvre éphémère, 39°3 le lendemain matin, 38°2 le soir, et la température était revenue à la normale le surlendemain. L'animal avait un peu de coryza et c'est tout.

Si la coqueluche est une maladie infectieuse, du moins nous ne pouvons en rien affirmer la spécificité d'aucun des nombreux microorganismes à l'action de qui l'ont rattachée les auteurs. De ces microorganismes il en est un, la bactérie polaire de Czaplewski que nous avons rencontré d'une façon constante. Mais les deux grandes épreuves qui sont le critérium de la spécificité microbienne restent négatives : l'agglutination, la reproduction expérimentale de la maladie. Nous pouvons dire avec Czaplewski que nous avons rencontré la bactérie polaire dans tous les cas de coqueluche ; nous ne pouvons dire qu'elle soit l'agent pathogène de la coqueluche.



III

Que nous soyions arrivé à isoler un microbe bien spécifié de la coqueluche, cela n'aurait su nous dispenser d'aller plus avant dans l'étude symptomatique. Le temps n'est plus où la maladie infectieuse se résumait par le microbe. La maladie est faite du conflit entre la cellule microbienne et la cellule organique, de leur action et de leur réaction mutuelles.

A plus forte raison, pour la coqueluche dont le bacille demeure ignoré ou du moins douteux, faut-il nous efforcer, après n'avoir pu définir exactement la part de microbe, de pénétrer celle de l'organisme par l'observation des faits cliniques. Puisqu'on a si bien dit que la clinique et l'expérimentation étaient des procédés de même étude, différant seulement dans leur déterminisme, ici spontané, là provoqué, nous aurons joint aux résultats de nos observations cliniques celui d'une expérimentation de contrôle chaque fois que la chose aura pu se rencontrer.

Dans l'étude de cette histoire clinique nous ne voudrions nous écarter en rien du beau livre de Roger, suivant son expression si forte, « des entrailles mêmes de la clinique ».

« Pour que la communication se fasse, il n'est pas besoin

de longs rapports : une mère (observation III de Roger) va rendre visite avec son fils âgé de 8 ans chez une mère amie ; elle trouve, en arrivant, les enfants de celle-ci, qui jouaient dans une pièce, et le laisse avec eux ; à peine entrée dans la chambre voisine, elle entend une quinte de toux quelle reconnaît, ressort aussitôt et ramène son fils au plus vite. Le contact avait duré moins de 5 minutes, et cependant moins de dix jours après, j'avais à soigner la plus grave et la plus longue coqueluche ».

A quelle période de la maladie le « miasme infectieux » a-t-il le plus de force ? Roger juge que la contagiosité est à craindre surtout à la période des quintes, *aussi* au début, et beaucoup moins dans son déclin.

Que la coqueluche soit contagieuse surtout à cette troisième période comme Hœnsler en aurait émis l'assertion, personne ne le soutient aujourd'hui mais, au contraire, certains médecins, de l'école de Lyon surtout, croient que la seule période contagieuse est la période de début. Un élève de Weill, Bierer, a consacré sa thèse à cette étude (1). Il rapporte que, pendant trois années consécutives, 59 coquelucheux des plus évidents ayant été admis à la clinique de la Charité de Lyon dans les salles communes, les chances de contagion ayant été multipliées autour d'eux, les enfants qui présentaient les meilleures conditions de transmission et de réceptivité ayant été groupés à dessein dans une même partie de la salle, aucun des 865 malades ordinaires ne prit la coqueluche.

(1) Paul Bierer. Contagion de la coqueluche. Thèse, Lyon 1896.

Même en éliminant de la statistique les enfants dont le séjour à l'hôpital n'a pas atteint en durée celle de la période d'incubation de la coqueluche, les enfants avancés en âge, les enfants alités. Biérér se croit en droit de conclure que la période catarrhale de la coqueluche antécédente à la première quinte est seule infectieuse, et partant transmissible. « Logiquement, dit-il, les études microbiologiques ne devaient pas aboutir, puisque toutes ont été pratiquées à la période des quintes, c'est-à-dire à un moment où la contagion n'existe pas et où par conséquent le microbe fait défaut. Pour être utiles et fécondes, les recherches devront être faites pendant le stade de bronchite pré-coquelucheuse ».

Pareille assertion est trop absolue, et il suffit pour la ruiner d'un seul fait contraire ; or, les faits contraires ne se comptent plus. Mais ce qu'il faut retenir, c'est du moins que la coqueluche n'est pas contagieuse jusqu'à la dernière quinte. A quel moment précis cesse la contagion, nous ne le saurions qu'en connaissant le moment précis où disparaît le dernier bacille. Jusqu'alors nous n'aurons que des probabilités d'ordre clinique. Il est plusieurs raisons qui peuvent faire persister les quintes après la disparition du microbe. L'imprégnation toxinique demeure après que s'est éloignée l'infection. La pathologie des maladies infectieuses est féconde en exemples de cette sorte : c'est, si l'on veut, l'histoire du tétanos ; le tétanique est encore empoisonné, que le bacille de Nicolaïer a disparu depuis longtemps ; chez les tétaniques au tétanos le plus net dont la porte d'entrée évidente est une plaie superficielle, la recherche la plus précise peut ne trouver plus le moindre bacille dans cette plaie ; et le tétanique hors

de danger, garde pendant plusieurs jours, pendant plusieurs semaines, une raideur d'automate dans ses mouvements. Puis, il faut compter aussi avec l'habitude bulbaire ; le bulbe a pris l'habitude de tousser en quintes, et chaque fois qu'il y a une secousse de toux à donner, il fait par habitude une quinte. Cette habitude nerveuse nous paraît, au contraire de Roger, indéniable. Sans doute, la *coqueluche par imitation* seule n'existe pas. Mais il ne faut pas dire que « toute névrose dite par imitation est une névrose par simulation ». L'influence de l'imitation est une chose bien établie aux yeux de tous les médecins pour que ce qui est des troubles nerveux, des mouvements de la chorée nerveuse, mouvements désordonnés et inutiles comme le sont les secousses de la quinte ; tellement que le traitement le plus efficace à imposer à ces malades, c'est l'isolement qui soustrait à leur esprit d'imitation le dangereux exemple. Pour ce qui est de la coqueluche même, tous les médecins savent bien que la quinte d'un petit malade éveille les quintes de ses voisins. Nous avons fait noter pendant plusieurs jours dans le service, le nombre des quintes et leurs heures ; il est facile de s'assurer qu'elles arrivent en masse et qu'un coquelucheux ne tousse jamais seul.

Si la contagion peut être immédiate, apportée par les mains, par les vêtements, c'est ce que nous n'affirmerons pas, n'en n'ayant pas d'exemple probant. Possible, elle serait rare, à en juger par le peu de résistance en culture de bacilles isolés, s'ils sont pathogènes. La règle, en tous cas, doit être que la contagion se fasse par l'air. On a présentes à l'esprit encore les recherches précises et très grosses de conséquences publiées par Flugge, sur l'in-

fection par l'air (1). Flugge a établi que le plus léger courant d'air (un millimètre par seconde, ce qui est presque une immobilité d'air complète, celle que n'a pas l'air d'une chambre où l'on vit) entraîne les micro-organismes en suspension dans cet air (et un microbe reste quatre heures avant de se déposer sur le sol, en suspension dans l'air parfaitement immobile). Un individu qui parle, projette à plusieurs mètres devant lui des microbes, qui vont ensemençer la plaque de gélose que leur présente Flugge. A plus forte raison, comprend-on combien la dissémination doit se faire facile et large par l'expiration violente de la quinte.

Roger parle d'enfants nouveau-nés, ayant une coqueluche qu'ils ne pouvaient, de par les dates, tenir que de leur mère. « Rilliet et Barthez ont noté des quintes caractéristiques le jour même de la naissance d'un enfant, dont la mère était coquelucheuse depuis un mois ; donc la période d'incubation avait dû se faire dans l'utérus. Je tiens de Blache un fait analogue : la maladie, évidente au sixième jour de la vie, avait été, sans aucun doute, transmise au nourrisson par la mère qui l'avait prise d'un autre de ses enfants ». Ces coqueluches *congénitales* sont une extrême rareté. Leur intérêt pratique est nul à côté de leur très grand intérêt doctrinal. Il a fallu, de toute nécessité, une infection sanguine de la mère qui laissât passer à travers le placenta le microbe pathogène ; et de même, c'est la voie sanguine qui a été chez l'enfant la voie d'entrée. La coqueluche peut donc réaliser une septicémie ; et c'est une rai-

(1) Flugge-Zeitscher, f. Hig. u. infections krankh 1897. Vol. XXV. N° 1, page 179.

son encore pour laquelle nous devons chercher dans le sang le microbe.

Nous ne nous attarderons pas à ces discussions inutiles qui ont pu retenir l'attention de tant de médecins pour chercher des « prédispositions » à la coqueluche dans le sexe, l'âge, le tempérament, les saisons. Et il suffira à qui voudrait préciser pour soi-même ces données étiologiques de jeter un coup-d'œil sur ce tableau statistique du mouvement du service pendant l'année 1898.

Salle Coqueluche, 1898

Mois	Entrées	Décès	Bronch. pn. simple	Tuberculose
Janvier. .	15	4	1	3
Février. .	20	2	2	
Mars . . .	26	7	3	4
Avril . . .	28	5	2	3
Mai : . . .	18	7	4	3
Juin . . .	40	9	3	6
Juillet . .	29	7	4	2
Août. . . .	38	6	4	2
Septembre.	43	7	3	4
Octobre. .	36	12	8	4
Novembre.	30	10	6	4
Décembre .	32	7	6	2
Total. . . .	365	83	46	37

Il y avait eu, en 1896, 125 malades et 28 décès ; en 1897, 233 malades et 47 décès.

« Quelques pathologistes ont admis une relation causale entre la coqueluche et la rougeole surtout. » Toutes les raisons par lesquelles on a voulu sinon identifier du moins rapprocher la nature des deux maladies nous paraissent

spécieuses. Il n'y a rien d'étonnant à la coïncidence de la coqueluche avec la rougeole dans un milieu hospitalier où l'isolement, si bien organisé qu'il doit être, n'est en pratique, jamais absolument rigoureux. Dans le service nous avons eu 17 coquelucheux qui ont pris à un moment donné la rougeole; en sens inverse, sur 420 rubéoliques entrés cette année à Trousseau, aucun n'y a pris la coqueluche, ce qui nous donne en additionnant les chiffres et en faisant la proportion totale 2,3 0/0. Cette proportion n'est pas spécialement élevée et nous ne croyons pas qu'elle le soit moins que celle des autres statistiques. Il semble donc qu'on ait exagéré la fréquence de cette coïncidence; mais c'est sans doute que les médecins en ont toujours redouté la gravité; coqueluche et rougeole étant les deux maladies par excellence qui font la broncho-pneumonie. Les cas intérieurs de rougeole dans notre service de coqueluche ont presque toujours été non contagieux, et n'ont créé qu'une fois un petit foyer d'épidémie durable, exactement comme une épidémie d'oreillons qui a pris les coquelucheux et rien qu'eux (21 cas) et cela sans aucun inconvénient d'ailleurs (1).

Au point de vue pronostic, l'association n'en est pas moins à redouter de par sa gravité (2). Frœnkel a établi avec une grande netteté que si un sujet a présenté antérieurement à sa rougeole une infection broncho-pulmonaire,

(1) Astargieff. Contribution à l'étude de la coïncidence de la coqueluche avec la rougeole. — Thèse Montpellier 1897.

(2) B. Frœnkel. Thèse de Paris, 3 mai 1898. De l'influence de la rougeole sur la reviviscence et l'aggravation des infections antérieures.

celle-ci, alors même qu'elle aurait paru guérie depuis quelques jours, reparait et présente une sorte de reviviscence au moment où éclate la maladie. Tellement qu'il conclut que l'existence d'une infection antérieure est, dans la majorité des cas, la condition essentielle et la cause fondamentale des accidents ultérieurs de la rougeole.

Le nombre des quintes nous a paru n'être que rarement aussi élevé que les classiques en rapportent des exemples fréquents ; nous n'avons pas eu occasion de voir ces hypercoqueluches dont parle Roger, ces « coqueluches excessives » dont le début est marqué par un appareil fébrile et par une bronchite initiale intense, une toux sèche incessante ; peu de résultats d'auscultation cela pendant 12 à 15 jours au bout desquels, l'enfant doit rester alité, tousse moins souvent mais avec plus de spasmes, est agité surtout la nuit et ne spécifie cette infection par une véritable quinte que pendant le troisième septenaire.

Ce que nous avons vu le plus souvent, ce sont des coqueluches d'intensité moyenne avec dix ou quinze quintes par jour, plus rarement des coqueluchettes.

Survenant bien souvent sans causes appréciables, la quinte est aussi souvent provoquée. Quand on s'approche du petit malade pour l'ausculter, le premier mouvement provoque souvent cette quinte ; de même la piqure du doigt. Au commencement de la coqueluche, quand la toux n'a pas encore pris le caractère de quintes, c'est surtout la nuit que les secousses sont nombreuses.

Il est vrai de dire avec les classiques que la coqueluche non compliquée n'a pas de phénomènes stéthoscopiques, tellement que l'absence même de ces signes physiques est un bon caractère de la coqueluche aux premiers jours où le

peu de netteté des quintes entendues par le médecin, ou surtout décrites par l'entourage de l'enfant, laisserait place au doute. Il est rare toutefois que l'oreille sérieusement proménée sur toute la poitrine ne surprenne pas ici ou là quelques sibilances; à certains moments même, on trouve ces sibilances plus serrées; elles indiquent plus de mucosités bronchiques amassées; et c'est pourquoi elles signifient qu'une quinte se prépare. Elle arrive en effet et nettoie les bronches de ces mucosités.

Pour pénétrer le mécanisme intime de la quinte il faudrait connaître parfaitement, d'abord le mécanisme de la toux, puis ensuite celui du spasme de la glotte. Toux avec spasme de la glotte, ce sont en effet les deux termes cardinaux de la quinte. Or, aucun d'eux n'est absolument connu. Il est bien certain par exemple que les expérimentateurs, par cela même qu'ils expérimentaient par la seule expérimentation mécanique, s'éloignent beaucoup des conditions normales. Il faut — de toute nécessité physiologique — pour faire la quinte, que certains centres bulbaires soient excités, et certains inhibés. Cette dissociation est-elle possible et cela par l'action double et inverse d'un même agent physiologique? L'analogie nous permet de répondre oui, car c'est exactement le même mécanisme que les recherches de Chauveau et de Kauffmann attribuent à l'action du pancréas sur la glycogénie hépatique, excitation du centre excitateur de la glycogénie et inhibition du centre frénateur.

La partie mécanique de la quinte est jouée par les muscles intrinsèques du larynx, par les muscles thoraciques et par le diaphragme.

Les muscles du larynx sont innervés par un système

que les recherches récentes ont rendu à peine plus clair que les recherches si multiples de nos devanciers.

M. Lermoyez, (1) dans son travail critique si autorisé, admet que la querelle entre ceux qui font du récurrent une branche du pneumogastrique et ceux qui en font une branche du spinal est une querelle de mots. Les filets grêles intermédiaires à la 10^e et à la 11^e paire et qui cheminent d'abord avec la 10^e pour se joindre ensuite avec la 11^e viennent en réalité de centres bulbaires connus.

La bronchite étant l'accident primitif, l'accident local de la coqueluche, la quinte traduit, si nous parlons par analogie, l'arrivée aux centres bulbaires de toxines qui cheminent par le pneumo-gastrique, comme le virus rabique chemine par les filets nerveux. Il serait intéressant de voir tomber sous l'observation clinique des cas de contagion contemporaine différant par la date de l'apparition des quintes suivant qu'il s'agit d'un enfant ou d'un adulte.

Le mécanisme de la quinte que met en mouvement la toxine spécifique, on conçoit qu'il puisse l'être de même en dehors de l'excitation microbienne. Il peut se passer là, en somme, quelque chose de comparable à ce qui se passe dans bien des maladies qui, infectieuses indéniablement quant à leur *primum movens*, n'ont plus rien de spécifique dans leur détermination subséquente. Telles les affections parasymphilitiques.

Il peut y avoir coqueluche sans quintes exactement en somme, comme il peut y avoir, dans la puerpéralité, éclamp-

(1) Lermoyez. Les paralysies recurrentielles. Rapport présenté au Congrès de laryngologie, Paris 1897. — Voyez aussi Thèse Griner, Paris 1898.

sie sans convulsions. Mais alors la quinte est remplacée par un équivalent physiologique, éternuement par exemple qui met d'ailleurs en jeu, bien qu'en un sens un peu différent, les mêmes muscles, les mêmes nerfs et les mêmes centres. Ces coqueluches larvées sont intéressantes à connaître, puisque d'elles peuvent naître les coqueluches les plus franches.

Les classiques professent encore le vieil adage hippocratique que : *febris spasmos solvit*.

La marche de la température dans la coqueluche peut-elle nous donner une indication que la coqueluche est une infection ? Il est commun de dire que la coqueluche non compliquée est une maladie apyrétique et que le médecin doit toujours garder comme un précepte de craindre quelque complication quand le thermomètre monte. En admettant même que ce soit là l'expression de la vérité clinique, notons qu'en n'en pourrait rien conclure contre la nature infectieuse de la coqueluche. Les exemples ne manquent pas d'infections qui évoluent d'un bout à l'autre sans fièvre. En est-il une plus profonde que la syphilis ? et cependant la fièvre syphilitique n'est pas la règle. Bien plus, la scarlatine par exemple à qui l'on décrit toujours le début violent des « grandes pyrexies », qui fait monter du premier coup le thermomètre à 40°, la scarlatine peut évoluer sans fièvre ou avec de la fièvre à peine. Mais la coqueluche n'est pas toujours, il s'en faut, la maladie apyrétique que les livres définissent. Comme Guérin (1), dans le service de

(1) Guérin. Contribution à l'étude de la température dans la coqueluche. Thèse Paris 1896.

M. Hutinel, nous avons observé que toute coqueluche à quintes un peu nombreuses peut, sans complication pulmonaire aucune, s'accompagner à un moment donné de poussées thermiques, en général éphémères autant que brusques, pouvant se renouveler assez souvent dans le cours de la maladie à quelques jours d'intervalle, sans cause appréciable et sans que nous puissions vraiment rien en inférer pour le pronostic.

Prise au pied de la lettre, la maxime hippocratique est fautive. Nous avons vu bien des cas d'ascension thermique, non seulement passagère comme celle que nous signalons au cours des coqueluches les plus normales, mais celles aussi dues à l'invasion de la rougeole par exemple, s'accompagner d'une augmentation dans le nombre des quintes bien loin qu'elles soient diminuées.

Que le nombre des quintes augmentant suffise à augmenter la température, cela se comprend si l'on veut bien admettre que ce nombre des quintes traduit, dans sa courbe générale, la courbe de l'infection.

Mais ce qui est vrai c'est que la fièvre de la *broncho-pneumonie*, ou du moins la broncho-pneumonie avec fièvre comme aussi sans fièvre, abaisse le nombre des quintes. Est-ce l'infection secondaire qui étouffe l'infection spécifique spasmogène c'est possible; mais en tout cas le fait clinique est vrai.

Les reprises qui coupent la quinte sont dues sans doute à l'inexcitabilité périodique d'un neurone épuisé et asphyxiant. Il y a là quelque chose d'absolument comparable au rythme du cœur par inexcitabilité périodique.

Il faut remarquer aussi comment l'enfant à chaque secousse de toux projette la langue hors des arcades den-

taires (on sait que c'est à ce mouvement répété qu'est due l'ulcération sublinguale). Il y a un intérêt physiologique considérable à rapprocher cet étirement spontané de la langue, de la méthode physiologique que M. Laborde décrit sous le nom de traction rythmée de la langue et qui s'est montrée si efficace à rétablir la circulation et la respiration dans tant de cas d'asphyxie. Nous rappellerons justement en parlant du traitement de la coqueluche comment cette pratique de la traction rythmée de la langue, rationnelle ici ou jamais, a pu donner d'excellents résultats.

Des complications mécaniques de la quinte, certaines ne sont que mécaniques à n'en pas douter : telle l'hémorragie. Mais il en est une qui a été attribué tantôt à l'augmentation de pression, tantôt à une névrite du pneumo-gastrique : nous voulons parler du vomissement. De la névrite du pneumo-gastrique, il n'est pas possible de donner une preuve plus directe à propos du symptôme vomissement qu'à propos des autres symptômes. Et si quelqu'un avait une fois dûment constaté cette névrite, cela dispenserait de toute autre recherche. Mais toute interprétation hypothétique mise à part, il semble qu'il faille ici distinguer deux ordres de faits. Certains enfants vomissent pendant leurs quintes ou en terminant leurs quintes : il semble difficile de rapporter le vomissement à une cause plus éloignée que cette quinte immédiate. Mais d'autres enfants, rares à la vérité, vomissent sans tousser et leur coqueluche est grave, non par le nombre des quintes mais par l'abondance des vomissements. Et bien, dans ce cas, l'estomac n'a pas besoin de provocation pour rejeter son contenu ; il suffit au vomissement.

De toutes les complications de la coqueluche la plus fréquente et la plus grave, c'est la broncho-pneumonie. Nous avons insisté assez sur la microbiologie de ces broncho-pneumonies pour nous dispenser d'y revenir ici. Nous avons vu qu'on ne trouvait pas là un microorganisme fixe, et que streptocoques, staphylocoques, pneumocoques s'y rencontraient avec une égale abondance. Cela a quelque intérêt, parce qu'il ne faut pas dire que toute infection secondaire est une infection banale. Sans doute, Lesage et Ménétrier ont insisté avec raison sur l'importance des infections de surface, ces infections secondaires sans valeur pathogénique dont on trouve les agents par séries dans les crachats de tous les maladies d'une salle, suivant que le hasard amena parmi eux telle ou telle poussière. Mais à l'inverse, il y a de ces infections secondaires qui sont véritablement nécessaires à donner à l'infection primitive sa valeur d'infection (telle l'infection par les pyogènes pour le bacille de Nicolaïer) et alors on peut véritablement parler d'infection complémentaire. Dans la coqueluche, rien de pareil. Le bacille spécifique n'a pas d'affinité particulière pour telle ou telle autre espèce microbienne qu'il appellera. Et de même cette seconde espèce, nous l'avons vu, loin de servir au développement du bacille spécifique, l'étoufferait si l'on veut admettre la spécificité de la bactérie polaire de Czaplêwski, puisque nous ne l'avons que rarement rencontrée dans les foyers broncho-pneumoniques, et, quelque soit d'ailleurs l'agent microbien, puisque la broncho-pneumonie éteint les quintes.

Si le bacille n'attire pas par lui-même un microbe complémentaire, on pourrait s'étonner à bon droit de la fréquence de ces infections secondaires. Sans doute, se voient-

elles surtout parmi les circonstances toujours incriminées : la mauvaise hygiène et l'encombrement de nos services hospitaliers ; mais les mêmes circonstances ne font pas les mêmes broncho-pneumonies chez les autres malades. Et que le coquelucheux tousse, cela n'expliquerait pas d'abord qu'il soit préparé à la broncho-pneumonie : au contraire même, puisque, même sans bronchite qui prépare le terrain, il tousse d'une toux violemment expiratoire qui devrait rejeter et expulser tous les germes tendant à pénétrer du dehors dans les bronches. Nous croyons que ce qu'il faut dire c'est qu'il y a là une preuve nouvelle de la lésion du système pneugastrique nerf ou centre.

Meunier (1) a consacré sa thèse instructive au rôle du système nerveux dans l'infection de l'appareil broncho-pulmonaire.

Expérimentalement, par l'énervation du poumon consécutive à la section du pneumo-gastrique, il réalise une pneumonie « du vague ». Cliniquement, il montre les relations entre les infections pulmonaires et les troubles du système nerveux « par la localisation de l'infection (unilatéralité des lésions nerveuses périphériques et des lésions périphériques et des lésions infectieuses ; croisement des lésions nerveuses centrales et des lésions infectieuses ; localisation systématique de l'infection dans un lobe pulmonaire seul dysnervé) ; par la fréquente coïncidence d'infections pulmonaires et d'affections nerveuses générales ; par la constatation journalière d'infections pulmonaires succédant à des troubles nerveux réflexes ». Partant dans

(1) H. Meunier. — Du rôle du système nerveux dans l'infection de l'Appareil broncho-pulmonaire, 1896.

l'énumération des lésions des nerfs pulmonaires les plus facilement constatables, névrites, névrites par compression, lésions des centres nerveux, Meunier arrive à déduire l'effet analogue, non histologiquement démontrés, de certains névroses (paralysie agitante, hystérie, épilepsie), des affections mentales, de différentes circonstances morbides entraînant un état marqué d'asthénie nerveuse (troubles psychiques, surmenage, sénilité). L'hypothèse nous paraît pour le moins aussi plausible d'admettre la coqueluche parmi les causes de névrite primitive toxi-infectieuse des nerfs vagues, bien plutôt encore que d'invoquer l'action d'une adénopathie trachéo-bronchique souvent absente. La constatation histologique de ces névrites n'a été faite que dans un petit nombre de cas, mais il faut rappeler ici la valeur des arguments qu'invoqua M. Fernet (1) pour attribuer la pneumonie à une névrite du pneumogastrique. Cette influence, si elle ne peut plus s'entendre au sens direct comme autrefois, intervient pour affaiblir la défense du poumon contre les microorganismes toujours prêts à l'envahir.

La tuberculose, fréquente chez les coquelucheux à en juger par notre seule statistique, puisque nous avons trouvé, sur 83 autopsies, 37 tuberculoses, se rencontre avec des aspects trop différents, trop opposés même, pour qu'on puisse appeler toujours la tuberculose une complication de la coqueluche. Il faut, pour que cette appellation soit légitime, que l'âge de la tuberculose, autant qu'on en

(1) Fernet. — De la pneumonie aiguë et de la névrite du pneumogastrique, pathogénie de la pneumonie. France Médicale 1878.

peut juger, — et ces appréciations sont toujours approximatives — apparaisse comme moins ancien que le début de la coqueluche. Or, c'est là une éventualité rare; bien plus souvent, on voit à l'autopsie des coquelucheux, à un sommet, un vieux foyer caséeux ou à moitié crétacé déjà, avec retentissement ganglionnaire, puis une granulie pleurale et pulmonaire, ou généralisée à tous les viscères thoraciques et abdominaux, foie, rate, reins, péritoine, et aux méninges même. Et alors ce qu'il faut dire c'est que la coqueluche survenant chez un tuberculeux peu avancé a fait germer une granulie qui a emporté le malade.

On a dit (Horbaczewski) que l'acide urique de l'urine provient de la nucléine des leucocytes. Il était donc indiqué de rechercher le chiffre total de l'acide urique éliminé par les urines d'un sujet dont le sang présente, soit de l'hypoleucocytose, soit de l'hyperleucocytose. Pour ce qui est de l'hypoleucocytose, on sait que Lowit et Richter (1) l'attribuent non pas, comme nous l'avons rapporté plus haut à l'accumulation des globules blancs dans les organes profonds, mais bien à la destruction réelle de ces globules, à une véritable leucolyse; et ils affirment que, tandis que l'alcalinité du sang est normale pendant l'hyperleucocytose, elle devient exagérée pendant l'hyperleucocytose, justement à cause de la destruction des leucocytes. Pour la même cause, l'élimination d'acide urique devrait être exagérée dans l'hypoleucocytose. Or, preuve nouvelle après bien d'autres que la conception de MM. Lowit

(1) Lowit. — Fortschritte der Medizin.

et Richter est purement hypothétique, Kühnau (1) n'a jamais trouvé un chiffre d'urates supérieur à la normale dans l'hypoleucocytose.

Bien au contraire pour Kühnau et F. Weiss (2), il y a diminution des urates en même temps que du nombre des leucocytes, augmentation au contraire avec l'augmentation du nombre des leucocytes, parallélisme en un mot entre la leucocytose et l'élimination d'acide urique. Ils ont trouvé élimination exagérée d'acide urique chez un tuberculeux traité par les injections de tuberculine et qui présentait après chaque injection de l'hyperleucocytose ; chez un individu dont la plaie portait du bacille pyocyannique, chez trois pseudo-leucémiques.

Nous l'avons recherchée dans la coqueluche.

Mais d'abord, tous les chiffres de l'urologie doivent être rapportés aux caractères normaux de l'urine chez l'enfant. Nous adoptons sur ce sujet, assez peu connu en somme, les conclusions d'un travail de MM. Caron de la Carrière et L. Monfet (2).

Le volume est chez l'enfant sensiblement plus élevé que chez l'adulte. Gautier (4) donne les chiffres suivants :

(1) Kühnau. — Fortschritte der Medizin.

(2) Kühnau et Weiss. — Zeitschr. f. Medic. 1897. Vol. XXXII, nos 5 et 6, p. 483.

(3) Caron de la Carrière et L. Monfet. Etude sur l'urine normale de l'enfant. Presse Médicale, 21 juillet 1897.

(4) Gautier. Cours de chimie. Masson 1892. Cité par Caron de la Carrière et Monfet.

Nouveaux-nés.	12 c. m. c.
Au 10 ^e jour	65 c. m. c.
Vers 12 ans	presque double de l'adulte pour un même poids.

La densité moyenne est de 1003 à 1005 chez l'enfant qui tète, 1012 à 1014 chez l'enfant sevré, 1022 chez l'enfant, un peu plus élevé, par conséquent que celle de l'adulte.

Le rapport des éléments minéraux aux éléments totaux fixes, le coefficient de « déminéralisation » comme dit A. Robin, est très élevé. 40 à 43 0/10 au lieu de 30 0/10 chez l'adulte.

L'urée, d'après Gautier, est, de 8 à 10 ans, une fois et demie plus abondante que celle de l'adulte.

Les chiffres de l'acide urique suivent ceux de l'urée ; les chiffres absolus sont donc un peu plus élevés chez l'enfant que chez l'adulte, mais ils ne le sont pas assez pour qu'en définitive, le rapport acide urique à urée ne soit moins élevé chez l'enfant que chez l'adulte. On donne par kilos corporels :

Enfant de 15 mois à 5 ans	0.011
Enfant de 5 ans à 10 ans. . . .	0.012
Enfant de 10 ans à 15 ans	0.010
Adulte	0.085

Nous nous sommes adressé, pour mener à bien ces analyses au savoir de M. Bardy, interne en pharmacie à l'hôpital Trousseau. Nous lui devons la note suivante que

nous ne pouvons que transcrire fidèlement, et nous le remercions vivement de son obligeance :

L'acide urique est un composé ternaire formé de C.H.O. Az. et de formule $C^5H^4Az^1O^3$. Il existe, dans l'urine, à l'état d'urates alcalins (soude, potasse), quelquefois ammoniacaux, quand l'urine a subi la fermentation putride. C'est un acide bibasique, donnant deux séries de sels : urates neutres, urates acides. Comme ils sont moins solubles que l'acide urique libre, et que leur solubilité est plus grande à chaud qu'à froid, on voit, en hiver surtout, une urine limpide au sortir de la vessie se troubler et déposer des urates par le refroidissement.

Une autre cause de la précipitation des urates est l'acidité urinaire due aux phosphates acides. Par cette acidité, les urates neutres se transforment en urates acides moins solubles, qui se déposent ainsi que de l'acide urique : ils se chargent de la matière colorante de l'urine pour faire ces masses rosées qu'on observe sur les parois des vases.

Dans un dosage d'acide urique, il est nécessaire, pour éviter les erreurs, de prendre certaines précautions. L'urine ne doit pas être albumineuse, car l'Hcl précipitant l'albumine, on obtiendra comme résultat global le chiffre de l'acide urique majorée de celui de l'albumine. Pour ce qui est du sucre, il faut bien savoir qu'une urine peut contenir assez d'acide urique pour réduire la liqueur de Fehling avec formation d'un précipité jaune d'urate de cuivre. C'est ce précipité qui a sans doute été pris à un examen superficiel pour du sucre ; mais de telles urines, examinées au polarimètre, ne donnent aucune déviation, et à l'aspect même de l'urate de cuivre doit suffire de le différencier de l'oxydure de cuivre rouge brique, provenant de la réduc-

tion de la glycosé : sa formation est aussi plus lente et rétrograde. Certaines urines peuvent donner cette réduction à la liqueur de Fehling avec une quantité d'acide urique purement normale.

Il est d'usage de doser l'acide urique total (c'est-à-dire acide urique dissous et urates déposés), mais on pourrait doser ces corps séparément. Pour doser l'acide urique total, on redissout le dépôt d'urate par la chaleur au bain-marie. J'ai employé pour ce dosage le procédé de Gautrelet. On place dans un vase à saturation, 20 centimètres cubes d'urines on y ajoute 5 centimètres cubes d'acide acétique au 1/10^e, puis on verse le réactif de Gautrelet goutte à goutte jusqu'à ce qu'une goutte du mélange, mélangée avec deux gouttes de solution témoin, placée sur une plaque de porcelaine, produise une coloration rouge brun. Chaque 1/10 de centimètre cube (indiqué par une division de la burette) correspond à un centigramme d'acide urique par litre d'urine (1).

Les résultats poursuivis pendant 10 jours ont été ceux-ci :

N° 17	0.36	0.40	0.41	0.41	0.40	0.40	0.41	0.40	0.35	0.38
N° 23	0.32	0.36	0.35	0.34	0.35	0.35	0.35	0.34	0.32	0.32
N° 25bis	0.38	0.38	0.38	0.37	0.38	0.37	0.38	0.38	0.38	0.37
N° 2bis	0.31	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32		0.32		

(1) Solution A : Sulfate de cuivre. 1 gr. 484.
 Hyposulfite de soude. 20 gr.
 Sel de Seignette 40 gr.
 Eau distillée Q. s. pour 500 c. c.

Solution témoin B: Ferrocyanure de
 potassium 2 gr.
 Hcl pur. 10 c. m.
 Eau distillée Q. s. pour 1,000 c. c.

Comme on n'est jamais sûr avec les enfants d'avoir recueilli la totalité des urines, il est plus exact pour comparer nos chiffres à nos chiffres normaux de les rapporter, non pas au volume de l'urine, mais au poids de l'enfant. Les enfants pesant respectivement 21 kg.100, 11 kg.400, 13 kg.300, 9 kg. 620, et étant âgés de 7, 3, 5 et 2 ans, le chiffre d'acide urique normal ainsi calculé serait de 0,25 ; 0,12 ; 0,14 ; 0,10.

On voit donc que nos chiffres s'écartent sensiblement de cette normale, et que si l'évolution d'un cas donné ne paraît pas dessiner une courbe différente suivant l'évolution des quintes (les deux premiers malades étaient au milieu de leur coqueluche, le troisième au déclin, le quatrième à la fin), le chiffre paraît, d'une façon générale, très élevé.

Nous n'avons jamais rencontré l'albuminurie ni la glycosurie signalées par les auteurs ; pour cette dernière nous venons de voir comment la précipitation de l'acide urique par la liqueur de Fehling a pu prêter à erreur.

Il est commun d'observer au cours de la coqueluche des accidents nerveux ; spasmes de la glotte, convulsions, paralysie limitée ou au contraire plus ou moins étendue, ne sont pas choses absolument rares. Il y a là plusieurs ordres de faits. Nous avons été témoin d'un cas où un coquelucheux à la fin de sa coqueluche est pris de fièvre, de convulsions, d'arythmie, tombe dans la somnolence et meurt dans le coma après avoir présenté en somme le tableau toujours assez vague d'une affection cérébrale ou méningée. Or, il s'agissait ici d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques surajoutée à la coqueluche et bien évidemment indépendante d'elle. M. Netter a rapporté cette observation ; c'est une des premières où la ponction lom-

baire lui montra la présence du méningocoque dans le liquide céphalo-rachidien, en même temps que des cas analogues survenus chez des enfants ou des adultes lui permettaient de parler d'une épidémie de méningite cérébro-spinale (1).

Mais on comprend que ce soit là coïncidence exceptionnelle, avec laquelle en somme on est en droit de ne pas compter dans la clinique de tous les jours. La première idée qui se présente alors pour expliquer les phénomènes nerveux de la coqueluche, surtout les paralysies, phénomènes plus limités et plus durables, c'est d'attribuer ces paralysies à une hémorragie, par ailleurs toujours si vraisemblable par l'augmentation de tension vasculaire que traduisent les épistaxis, les ecchymoses sous-conjonctivales quelquefois, et toujours, pendant la quinte, cette cyanose du visage qui a fait nommer la coqueluche la toux bleue. Et en fait, les choses se passent très souvent ainsi; il suffit d'ouvrir n'importe quel traité de la coqueluche, de parcourir les recueils de faits anatomiques pour rencontrer des cas analogues. On trouve des observations d'hémorragie sous-méningée (2) d'hémorragie cérébrale. La mort n'en est pas toujours la conséquence et on peut n'avoir que l'histoire clinique de la paralysie, hémiplegie, monoplegie (3), parésie faciale, cécité psychique, surdité verbale, hémianopsie, hémianesthésie droite comme dans le cas de Fritzsche (4) des paralysies

(1) Netter. Société Médicale des Hôpitaux, mai 1898.

(2) Cazin. Aémorragie sous-méningée, convulsions, coma, morte dans le cours d'une coqueluche, Gazette des Hôpitaux 29 mars 1881.

(3) R. Neurath Wiener Klinische Wochenschrift, 4 juin 1896. n° 23, page 488.

(4) Fritzsche. Jahrbuch für Kinderheilkunde, T. XXIX.

craniennes multiples, surtout de la 6^e et de la 7^e paire (1). Dans d'autres cas, la limitation de la paralysie aux deux membres inférieurs, sa symétrie évoquent l'idée soit d'une myélite, soit d'une polynévrite. Le tableau de la myélite n'a jamais été, que nous sachions, observé dans son complet développement : on ne connaît pas de ces paralysies qui se soient accompagnées de troubles des réservoirs. Bernard (2) qui conclut de son observation à la « myélite pendant la coqueluche » : n'a pas vu de paralysie proprement dite des sphincters anal et vésical ; il y a bien quelque trouble de la miction, mais quand on se rappelle combien ces troubles et ceux même du rectum sont fréquents chez les enfants au cours de la coqueluche (la petite fille de l'observation de Bernardt avait cinq ans), on juge cette observation vraiment insuffisante pour conclure à la myélite. L'observation de Moebius (3) peut s'interpréter comme une myélite mais aussi comme une polynévrite. L'observation de Moussous (4) est nettement celle d'une névrite périphérique.

Myélite ou polynévrite, il n'en reste pas moins que la lésion est d'ordre toxi-infectieux. Nous n'avons pu reproduire ces lésions par l'injection intraveineuse de Czaplewski au

(1) Frédérick et A. Craig. Paralysie de la sixième et de la septième paire dans le cours d'une coqueluche. Brit. Méd. Journal 1896 page 1441.

(2) Bernardt. Deutsche, Medizinische, Wochenschrift, 1897, n° 50, page 800 et J. de cliniq. et de Thérap. infant. jeudi, 15 avril 1897.

(3) Moebius. Centralblatt für Nervenheilkunde, mars 1887, n° 5, page 129.

(4) Moussous. Journal de méd. de Bordeaux, 31 mai 1891.

lapin comme Widal et Bezançon (1) avaient obtenu des myélites par injections de streptocoques (2).

Le traitement de la coqueluche s'adresse aux symptômes les plus pénibles ou bien il est guidé par quelque idée théorique (injection de poudre nasale). Pour instituer le traitement rationnel, pathologique il faudrait connaître le microbe spécifique. Mais il est contre un accident grave de la coqueluche, l'asphyxie par spasmes persistants de la glotte, un traitement physiologique, pourrait-on dire, celui des tractions rythmées de la langue. Nous trouvons dans le livre de M. Laborde (3) un cas qui pourrait se rapprocher de la coqueluche, il est intitulé « mort apparente » asphyxique, par toux spasmodique chez un enfant au voisinage de la naissance — rappel à la vie par le procédé de la langue » et dû au Docteur Laborde de Biarritz. « Le 6 novembre dernier, j'étais appelé auprès d'une petite fille de vingt jours atteinte depuis une semaine de *toux spasmodique*. Au cours de ma visite, l'enfant fut prise d'une quinte violente suivie de spasme de la glotte avec *asphyxie complète et état de mort apparente*.

Je saisis la langue avec des pinces et, par des *tractions rythmées*, combinées à la respiration artificielle, je parvins

(1) Widal et Bezançon. Myélites infectieuses à streptocoques. *Annales à l'Institut Pasteur* 1895, page 104.

(2) Pour plus de détails sur les paralysies de la coqueluche, voir Leroux, *Journal de clin. et de thérap. infantile* 1898 n^{os} 14, 15, 16, 17, 18.

(3) J. V. Laborde. — Les tractions rythmées de la langue. Paris, 1897.

au bout de dix minutes environ, à rétablir la respiration. »

Nous avons entendu M. J.-V. Laborde parler d'un pareil cas de rappel à la vie dans la coqueluche et nous nous promettons d'avoir recours aux tractions rythmées de la langue plutôt que de tuber d'emblée un enfant — comme nous avons été obligé de le faire une fois — qui avait, après chacune de ses quintes, une crise de spasme laryngé. Bien que le tubage ait été préconisé (surtout en Italie), même comme moyen de traitement de la coqueluche, nous le croyons dangereux pour un larynx déjà enflammé. Les tractions rythmées de la langue forment bien, comme dit M. Laborde, non seulement le moyen le plus puissant, mais le seul rationnel de ranimer la fonction respiratoire et la vie ; et c'est un traitement physiologique qu'on oppose à la physiologie pathologique de l'accident de coqueluche.



IV

De la coqueluche nous ne pouvons affirmer qu'aucun microbe soit l'agent spécifique parmi ceux qu'ont décrits les chercheurs qui nous ont précédé ni parmi ceux que nous avons nous-mêmes rencontrés.

De ces micro-organismes il en est un, la bactérie prolaire de Czaplewski, que nous avons retrouvé d'une façon constante. Mais les deux grandes épreuves qui sont le critérium de la spécificité microbienne restent négatives : l'agglutination, la reproduction expérimentale de la maladie. Nous pouvons dire avec Czaplewski que nous avons rencontré la bactérie polaire dans tous nos cas de coqueluche, nous ne pouvons dire qu'elle soit l'agent pathogène de la coqueluche.

Contre ce microbe inconnu, quelques réactions de l'organisme — on les appelle des lésions ou des symptômes — ont été par nous précisées : la marche à l'hyperleucocytose réactionnelle, le déterminisme étiologique, la modalité des quintes, la courbe de la température, la composition des urines, la survenue des paralysies. — Et il suffirait déjà de cette observation clinique pour juger infectieuse la coqueluche.

Le traitement, tout empirique, (nous avons cependant le traitement physiologique de la langue à opposer à l'asphy-

xie), ou tout théorique, ne deviendra rationnel et pathogénique que le jour où, ayant isolé le microbe nous tirerons de ce microbe même son remède. C'est, avec la splendide rigueur de la méthode pasteurienne, question de temps. Descartes a dit : « Sitôt que j'ai eu acquis quelques notions générales touchant la physique et commencé à les éprouver en diverses difficultés particulières, j'ai remarqué jusques où elles peuvent conduire... elles m'ont fait voir qu'il est possible de parvenir à des connaissances qui soient fort utiles à la vie, et qu'au lieu de cette philosophie spéculative qu'on enseigne dans les écoles, on en peut trouver une pratique, par laquelle, connaissant la force et les actions du feu, de l'eau, de l'air, des astres, des cieux et de tous les autres corps qui nous environnent, aussi distinctement que nous connaissons les divers métiers de nos artisans, nous les pourrions employer en même façon à tous les usages auxquels ils sont propres, et ainsi nous rendre comme *maîtres et possesseurs de la nature* ; ce qui est à désirer..... principalement pour la conservation de la santé, laquelle est sans doute le premier bien et le fondement de tous les autres biens de cette vie... — Il est vrai que la médecine qui est maintenant en usage contient peu de chose dont l'utilité soit si remarquable ; mais, sans que j'aie aucun dessein de la mépriser, je m'assure qu'il n'y a personne, même de ceux qui en font profession, qui n'avoue que tout ce qu'on y sait n'est presque rien à comparaison de ce qui reste à y savoir et qu'on se pourrait exempter d'une infinité de maladies, si on avait assez de connaissance de leurs causes et de tous les remèdes dont la nature nous a pourvus. »



INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- D'AUBIGNÈS. — Histoire de France de 1550 à 1601.
- AFANASSIEFF. — Actiologie un Klinische Bactériologie des Keuchlustens. (Wratsch., nos 33, 34, 35, 37, 38 — 1888).
- ASTARGIEFF. — Contribution à l'étude de la coïncidence de la coqueluche avec la rougeole — Thèse Montpellier, 1897.
- BEZANÇON ET WIDAL. — Myélites infectieuses à streptococcus. — Annales de l'Institut Pasteur, 1895, p. 104.
- BESREDKA. — L'état actuel de la question de la leucocytose, — Annales de l'Institut Pasteur, 25 sept. 1897, n° 9, p. 726.
- BESREDKA. — De la leucocytose dans la diphtérie. — Etude expérimentale et clinique. — Annales de l'Institut Pasteur, 25 mai 1898. N° 5, p. 305.
- BURGER. — Der Keuchlustenfilz-Berliner Klinische Wochenschrift. — N° 1, p. 71, janvier 1883.
- BEHRING. — Centralblatt für Bactériologie 1892. Bd XII. S. 192.

- BARBIER ET TOLLEMER. — Nouvelles recherches bactériologiques sur la diphtérie, présence du bacille dans les viscères et les centres nerveux. Société Médicale des Hôpitaux, 29 octobre 1897.
- BEZANÇON ET M. LABBÉ. — Sur le mode de réaction et le rôle des ganglions lymphatiques dans les infections expérimentales. — Arch. de Méd. expérimentale, 1898, n° 2 et n° 3, p. 389.
- BIÈRER (Paul). — Contagion de la coqueluche. — Thèse Lyon, 1896.
- BERNARDT. — Deutsche Med. Woch. 1897, n° 50, p. 800 et Journal de Clinique et de Thérapeutique infantile, jeudi 15 avril 1897.
- CHASTENAY. — Thèse Paris.
- COHIN ET NEUMANN. — Zur bakteriologie der Keuchhustensfutums ans der Dr. H.
- NEUMANN. — Schen Poliklinik für Kinderkrankherten in Berlin. Archiv. für Kinderherlhundde 1893, p. 31.
- CZAPLEWSKI ET HENSEL. — Deutsch Med. Woch., 1897, n° 37, p. 586.
- CARON DE LA CARRIÈRE ET L. MONFET. — Etude sur l'urine normale de l'Enfant. Presse Médic. 21 juillet 1897.
- CAZIN. — Hémorrhagie sous méningée, convulsions, coma, mort dans le cas d'une coqueluche. — Gazette des Hôpitaux, 29 mars 1881.
- A. CRAIG. — (Voir Frederick et A. Craig).
- DEICHLER. — Ueber Mikroorganisim bei Kerichusten in Verhanalungen der achten versammlung der gesellschaft für kinderheilkunde in der abtheilung für Kinderheilkunde der 63 versammlung deutscher naturforscher und arzte in Bremen 1890, — 1891, p. 77.

- H. DURCK. — Deutch Arch. f. Klin Med. 1897. Vol. I VIII, p. 368.
- DEMOOR (Jean). — (Voir Massard Jean, Clémence Everard et Jean Demoor).
- DZIERSGOWSKI. — Sur la teneur en antitoxine des liquides des différents organes du corps des chevaux immunisés contre la diphtérie. — Arch. f. exp. path. und pharm. tome XXXVIII, p. 186 — 1897.
- W. DUBREUILH. — Des moisissures parasitaires de l'homme et des animaux supérieurs. Arch. Med. expérimentale 1891, nos 3 et 4.
- EVERARD (Clémence). — (Voir Jean Massard, Clémence Everard et Jean Demoor).
- FRÉHLICH. — Jahrbruch für Kinderheilkunde, fév. 1897.
- FLUGGE. — Zeitschr für Hig. u. Infections krankh., 1897, Vol. XXV, n° 1, p. 179.
- FRENKEL. — De l'influence de la rougeole sur la reviviscence et l'aggravation des infections antérieures. Thèse Paris, 1898.
- FERNET. — De la pneumonie aiguë et de la névrite du pneumogastrique, pathogénie de la pneumonie. France Médicale, 1878.
- FRITZCHE. — Jahrbuch für Kinderheilkunde, t. XXIV.
- FRÉDÉRIK et A. CRAIG. — Paralysie de la sixième et de la septième paire dans le cours d'une coqueluche. Brit. Med. Journal, 1896, p. 1441.
- GUÉRIN. — Contribution à l'étude de la température dans la coqueluche. Thèse Paris, 1896.
- GUNDOLIN. — Ueber die Morphologie und pathologie des Blutes bei Kindern. Jahr. für kunderheilk. t. XXXV, page 187, 1893.

- GRIFFITHS. — Compte-rendu de l'Académie des Sciences, 1893, p. 496 : « Les ptomaines de quelques maladies infectieuses », note présenté par M. Armand Gautier.
- GAUTIER (Armand). — Les toxines.
- GRINIER. — Thèse Paris, 1898.
- GAUTIER. — Cours de chimie. Masson, 1892, cité par Caron de la Carrière et Monfet.
- HANKIN et KANTHACK. — On the fever produced by injection of sterilized cultures of vibrio Metchikowi. Proceed of the Cambridge Phil. Soc. 1892.
- HENKE. — Ueber mikroskopische organismen in den Stupis Keuchhustenkranker Kinder und über die Werkund der chinininhalation bei dieser Krankheit *in* Deutsch Archiv für Klinische médecine, 1874, p. 630.
- KANTBACH et HANKIN. — On the fever produced by injection of sterilized cultures of vibrio Metchikowi. Proceed of the Cambridge Phil. Soc. 1892.
- KUHNAU. — Fortschritte der Medizin.
- KUHNAU et WEISS. — Zeitschr. für Klin. Medic., 1897. Vol. XXXII, nos 5 et 6, p. 483.
- KURTH. — Arbeiten ans dem. K. Gesundheissamt., 1891, Bd VII.
- KURLOFF. — Keuchhusten Parasiten *in* Centralblatt für Bacteriologie, Parasitenkunde, n. Infektions-Krankheiten, 25 avril 1896, p. 513.
- KOPLIK. — Die Bakteriologie des Keuchhustens (aus dem Klinischen bakteriologischen Lahoratorium von des verfassers Dispensary clinic good Samaritan Dispensary New-York, in Centralblatt für bacté-

- riologie parasitenkunde er Infektionskrankheiten,
15 septembre 1897, p. 222.
- KUHNAU (W.). — Valeur clinique de l'examen bacteriologique
du sang dans les maladies infectieuses. Zeitschr.
für Hyg. u. infektiions-Krankh., 1897, vol. XXV,
n° 3, p. 492.
- KUSS. — Thèse Paris, 1898.
- KRAUSS (S.). — Wien med. Wochens., 1897, 12 août, n° 32,
p. 736.
- LOWIT. — Fortschritte der Medizin.
- LETZERICH. — Virchows arch. 1893. L. XVIII. Ueber die
Lungenmycose beim Keuchhustennebest angabe
einer methode für Hellung der letzeren.
- LINGELSHEIM. — Zeitschrift für hygiene Bd X, heft 2.
- LABBÉ (M.). — (Voyez Bezançon et M. Labbé).
- LERMOYEZ. — Les paralysies recurrentielles. Rapport pré-
senté au Congrès de laryngologie. Paris 1897.
- LABORDE (J.-V.). — Les tractions rythmées de la langue,
Paris, 1897.
- MESERAY. — 1414.
- MONSTRELET. — Chronique de Monstrelet, 1453.
- METCHNIKOFF. — Annales de l'Institut Pasteur, 1892, p. 208.
— Id., 1894, p. 721 et 719.
- L. MONFET. — (Voir Caron de la Carrière et L. Monfet).
- MEUNIER. — Société Médicale des Hôpitaux et Archives gé-
nérales de Médecine, 1897, n° 2, p. 130 et 288.
- MEUNIER. — De la leucocytose dans la coqueluche. Archives
de Médecine des Enfants, 1898, n° 4, p. 193.
- MASSARD (Jean), EVERARD (Clémence) et DEMOOR (Jean) de
l'Université de Bruxelles. — Sur les modifications
des leucocytes dans l'infection et dans l'immuni-
sation. Annales de l'Institut Pasteur, 1893, p. 165.

- MAUREL. — Sur l'hyperleucocytose dans les maladies infectieuses et à la suite d'applications des révulsifs. Compte-rendu de l'Académie de Médecine, 1897, tome II.
- MOSNY. — De la broncho-pneumonie. Thèse, Paris, 1891.
- H. MEUNIER. — Du rôle du système nerveux dans l'infection de l'appareil broncho-pulmonaire.
- MOEBIUS. — Centralblatt für Nervenheilkunde, mars 1887, n° 5, p. 129.
- MOUSSOUS. — Journal de Méd. de Bordeaux, 31 mars 1891.
- NETTER. — Compte-rendu de la Société Méd. des Hôpitaux, 1889, p. 330.
- NETTER. — Société Médicale des Hôpitaux, mai 1898.
- NOCARD et ROUX (avec la collaboration de MM. Salimbeni et Dujardin-Beaumetz). — Le microbe de la péripneumonie. Annales de l'Institut Pasteur, 25 avril 1898, p. 240.
- NEUMANN. — Bacteriologischer Beitrag für aetiologie der pneumonien in Kindesalter Jahrbuch für Kinderheilden, t. XXX, 1889, p. 233.
- R. NEURATH. — Wiener Klinische Wochenschrift, 4 juin 1896, n° 23, p. 488.
- PONCET et BERARD. — Traité clinique de l'actinomyose humaine, speudo-actynomycoses et botriomyose, 1898.
- Pharmacol. Institut in Dorpat 1893-1894, cité par Metchnikoff. Annales de l'Institut Pasteur, 25 avril 1898, n° 4, p. 271.
- RITTER. — Die Aétologie des Keuchhustens Berlin Klin. Wochers, n° 50, p. 1276, 12 déc. 1896.
- RITTER. — Weiterer über Keuchhusten Berlin Klin. Woch, n° 1154, 20 nov, 1893.

- RITTER. — Ueber den Keuchhusten (Berlin Klin. Woch, n° 4748.53 et 30 n° 1896).
- ROUX. — (Voir Nocard x).
- J. ROUX et J. PAVIOT (de Lyon). — Parasitisme des centres nerveux pur mycose. Presse Médicale, 23 fév. 1898, p. 102.
- STIENON.
- SMTSCHENKO. — Petersburger med Wochenschrift, 1888, n° 13.
- E. SOREL. — Etude critique et expérimentale sur le passage des microorganismes dans l'urine. Thèse de Toulouse, 1897.
- TSCHAMER. — Zur Pathogenese des Keuchhustens, in Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung, 1876, page 174.
- TOLLEMER. — (Voir Barbier et Tollemer).
- VINCENT. — Annales de l'Institut Pasteur.
- WENDT. — Recent views regarding the pathology and treatment of pertussis. Med. News, 2 juin 1888.
- VINCENZI. — Giornale della Reale Accademia di medicina di Torino (3 Juin 1898) Estratto dal vol. 10 anno LXI fascicoli 5-7.)
- et Correspondenzen und Erwiderungen Bactériologische Untersuchungen bei Keuchhusten. Deutsche Medicinische Wochenschrift, 28 avril 1898, n° 276.
- WEISS ET KUHAU. — Zeitschr. f. Klin. Medic. 1897 vol. XXXII n° 5 et 6, page 483.
- WERIGO. — Les globules blancs comme protecteurs du sang. Annales de l'Institut Pasteur, 1892.
- WIDAL ET BESANÇON. — Myélites infectieuses à streptocoque. Annales de l'Institut Pasteur, 1895, page 104.

Vu, le Doyen,

BROUARDEL

Vu par le Président de la Thèse,

PROUST

Vu et permis d'imprimer,

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

GRÉARD

